

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE VERMINDERUNG
DES PLASMA-CHOLESTERINSPIEGELS DURCH
NIEDERMOLEKULARES DEXTRAN BEI HERBIVOREN
UND BEI OMNIVOREN

GÜNTHER HARTWIG

~~1987~~

Disbui. München

1988





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555408_0038

Aus der Medizinischen Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität
München

Vorstand Prof. Dr. med. N. Zöllner

Untersuchungen über die Verminderung des
Plasmacholesterinspiegels durch niedermolekulares
Dextran bei Herbivoren und bei Omnivoren.

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Günther HARTWIG

aus
8172 Lenggrles

Jahr

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. N. Zöllner
.....
.....

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. O. Adam
.....
.....

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Priv. Doz. Dr. O. Adam
.....
.....

Dekan: Prof. Dr. W. Spann
.....
.....

Tag der mündlichen
Prüfung: Donnerstag, den 28. Januar 1988
.....
.....

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: .Priv. Doz. Dr. O. Adam.....

Mitberichterstatter: .Prof. Dr. N. Zöllner.....

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: .Prof. Dr. W. Spann.....

Tag der mündlichen Prüfung: .28.01.1988.....

<u>Gliederung</u>	<u>Seite</u>
I. Einleitung	1
1. Cholesterinstoffwechsel	1
2. Biochemie der Dextrane	3
II. Material und Methode	8
1. Versuchstiere	8
2. Versuchsanordnung	9
3. Meßmethoden	13
3.1. Hämoglobinbestimmung	13
3.2. Hämatokritbestimmung	14
3.3. Gesamt-Eiweiß-Bestimmung	14
3.4. Cholesterinbestimmung	14
4. Statistische Auswertung	15
III. Ergebnisse	16
1. Untersuchungen an Kaninchen	16
2. Untersuchungen an Schweinen	19
3. Vergleich der Ergebnisse bei Hasen und Schweinen	27
IV. Diskussion	30
V. Zusammenfassung	35

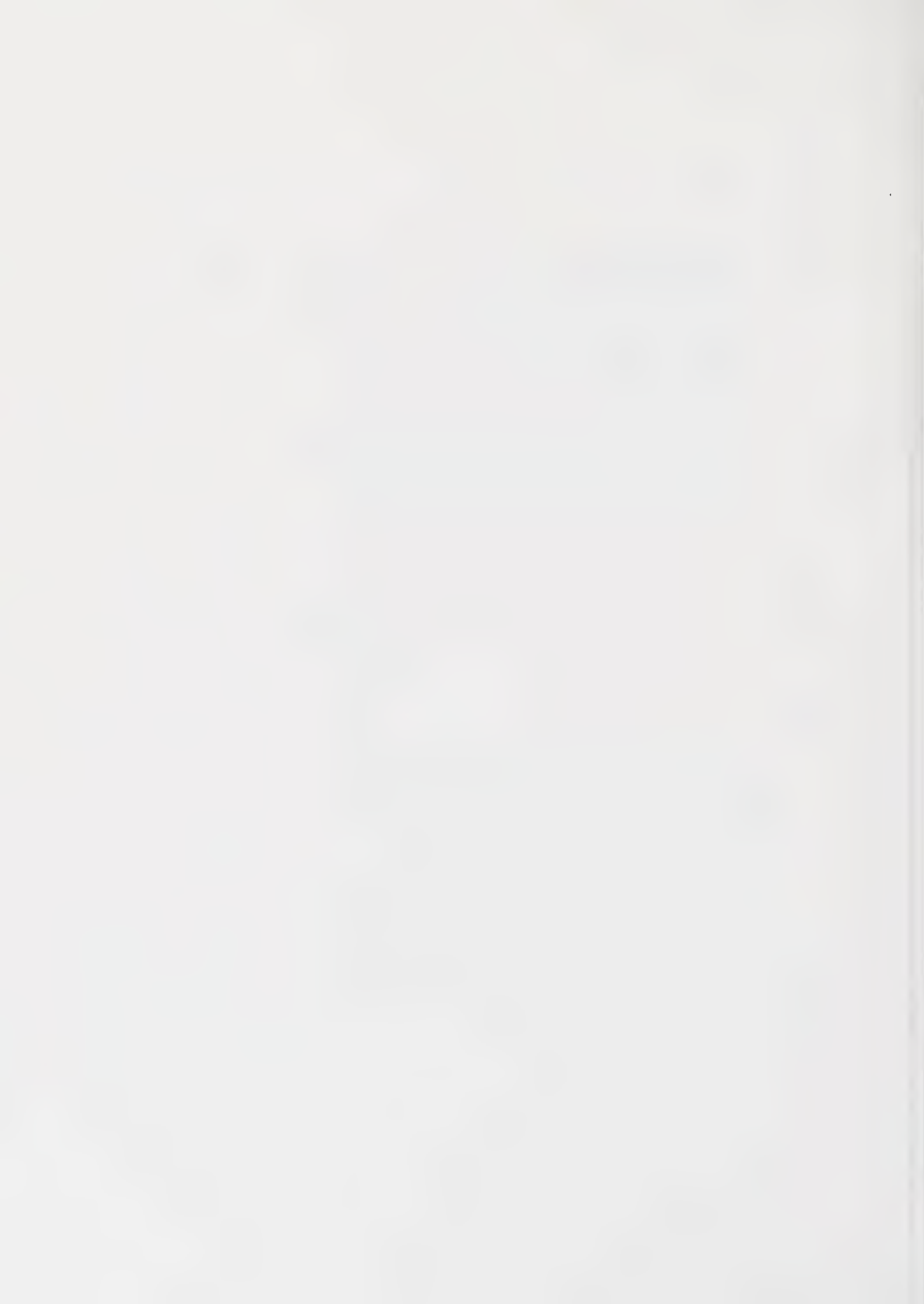
VI. Tabellen

Tab. 1: Durch infundierte Dextranlösungen bedingte Effekte	36
Tab. 2: Daten der Versuchstiere sowie Cholesterinzufuhr vor und während der Versuche	37
Tab. 3: Zeitlicher Ablauf der Untersuchungen an Kaninchen	38
Tab. 4: Versuchsablauf der Untersuchungen an Schweinen	39
Tab. 5: Versuch K 1	40
Tab. 6: Versuch K 2	41
Tab. 7: Versuch K 3	42
Tab. 8: Versuch S 1	43
Tab. 9: Versuch S 2	44
Tab. 10: Versuch S 3	45
Tab. 11: Versuch S 4	46
Tab. 12: Mittlere prozentuale Veränderungen von Cholesterin und der Vergleichsparameter während der Infusionen von Rheomacrodex	47
Tab. 13: Mittlere prozentuale Veränderungen des Cholesterins und der Vergleichsparameter während Infusionen mit physiologischer Kochsalzlösung	48
Tab. 14: Anstieg des Cholesterins und der Ver- gleichsparameter in den Intervallen	49
Tab. 15: Verzeichnis der Abkürzungen	50

VII. Abbildungen

Abb. 1: Versuch K 2	51
Abb. 2: Versuch K 3	52
Abb. 3: Versuch S 2	53
Abb. 4: Versuch S 3	54
Abb. 5: Versuch S 4	55
Abb. 6: Versuchsanordnung für die Untersuchungen an Kaninchen	56
Abb. 7: Versuchsanordnung für die Infusionen am Schwein	57

VIII. Literaturverzeichnis	58
----------------------------	----



I. Einleitung

I. 1. Cholesterinstoffwechsel

Cholesterin ist ein essentieller struktureller Bestandteil aller tierischen Zellen.

Der Organismus deckt seinen Cholesterinbedarf durch Resorption des mit der Nahrung zugeführten Cholesterins sowie durch körpereigene Biosynthese aus Acetyl-CoA, welche in nahezu allen Zellen erfolgen kann, hauptsächlich jedoch von der Leber gebildet wird (ca. 700-900 mg/Tag).

Der Anteil des resorbierten bzw. des synthetisierten Cholesterins ist bei den verschiedenen Spezies unterschiedlich, ebenso wie auch der Anteil der einzelnen Organe an der Cholesterinbiosynthese.

Das resorbierte sowie auch das in der intestinalen Mukosazelle synthetisierte Cholesterin gelangt, gebunden an ein Lipoprotein, als Chylomikronen via Lymphe und Blut zur Leber. Je mehr Cholesterin so der Leber zugeführt wird, desto geringer ist deren Cholesterinproduktion. Der überwiegende Anteil des Serumcholesterins liegt assoziiert an Lipoprotein niedriger Dichte (LDL $d = 1.008 - 1.063$) vor, welche aus den in der Leber synthetisierten VLDL entstehen. Die VLDL geben Triglyceride in den peripheren Geweben, vor allem dem Fettgewebe und der Skelettmuskulatur ab und werden hierdurch in LDL umgewandelt.

Die Entfernung dieser LDL-Partikel aus dem Serum erfolgt vor allem durch die Leber, kann aber auch durch andere Organe erfolgen.

Wie bereits erwähnt, zeigen die verschiedenen Tier-Spezies deutliche Unterschiede der Cholesterinresorption und -synthese (34, 65).

Bei Carnivoren vermindert die Cholesterinzufuhr die endogene Cholesterinsynthese. Bei Herbivoren hat die Cholesterinzufuhr mit ihrer Pflanzenkost keine Bedeutung; deshalb findet man bei diesen Tieren keinen derartigen Regulationsmechanismus. Deshalb steigen die Serumcholesterinkonzentrationen bei Herbivoren proportional zur Cholesterinaufnahme an.

Wie neuere Untersuchungen zeigen (13), findet bei Kaninchen (Herbivoren) die endogene Cholesterinsynthese größtenteils außerhalb der Leber statt (61), während bei Ratten das meiste Cholesterin von der Leber gebildet wird.

Bei Tieren mit hoher Cholesterinsynthese in der Leber kann die Cholesterinaufnahme, -synthese und -ausscheidung aufeinander abgestimmt werden, da endogenes Cholesterin in der Leber gebildet wird, über die Leber das meiste Cholesterin via Galle ausgeschieden wird und das im Dünndarm resorbierte und synthetisierte Cholesterin zuerst zur Leber transportiert wird. Die Cholesterinsynthese erfolgt bei den einzelnen Tierarten in unterschiedlichen Organen.

Bei vielen Tierarten wird ein großer Teil des Cholesterins außerhalb der Leber, insbesondere im Gastrointestinaltrakt, in der Haut, im Knochenmark und in der quergestreiften Muskulatur gebildet (61). Dagegen ist die Leber bei allen Arten Hauptort der LDL-Aufnahme (62, 14, 53). Die Aufnahme der LDL in die Gewebe kann sowohl Rezeptor-vermittelt - wie auch Rezeptor-unabhängig erfolgen (10, 49). In verschiedenen Organen, wie z.B. in der Skelettmuskulatur, finden sich keine LDL-Rezeptoren; hier erfolgt die Cholesterinaufnahme folglich Rezeptor-unabhängig.

Die Leber entfernt quantitativ das meiste LDL-Cholesterin aus dem Blut. Die Aufnahme des LDL-Cholesterins in die Leberzelle ist rezeptorabhängig. Daraus wird ersichtlich, daß die Plasma-LDL-Konzentration und damit die Plasma-Cholesterinkonzentration vor allem von der Aktivität des LDL-Rezeptors abhängig ist. Die Aufnahme des Cholesterins in die Leber ist von der Anzahl der LDL-Rezeptoren auf der Zelloberfläche abhängig. Die Zahl der LDL-Rezeptoren wird entsprechend der Plasmakonzentration des Cholesterins verändert. Gleichzeitig wird bei hohen Cholesterinkonzentrationen im Plasma die zelleigene Cholesterinsynthese vermindert.

Die Leber und das Darmepithel bei Ratten (Carnivoren) können eine erhöhte Cholesterinaufnahme aus dem Darm durch eine verminderte Synthese ausgleichen. Unter diesen Bedingungen bleibt die LDL-Aufnahme ins Gewebe konstant (62).

Andere Spezies, wie beispielsweise Kaninchen, sind zu dieser kompensatorischen Reduktion der Cholesterinbiosynthese nicht imstande, der Cholesteringehalt im Gewebe steigt an, was zu einer Erhöhung der LDL-Cholesterin-Konzentration im Serum führt.

I. 2. Biochemie der Dextrane

Bei den Dextranen handelt es sich um Polysaccharide mikrobiellen Ursprungs. Nach Hucker und Pederson (30) gehören die meisten dextranbildenden Mikroorganismen zur Familie der Coccaceae, sind vom Stamm der Streptococcaceae und werden der Art *Leuconostoc* zugerechnet.

Diese Bakterien wandeln Saccarose in Fructose und Dextran um und bilden hieraus Ketten unterschiedlicher Länge. Dextrane bestehen aus Molekülketten von 200 - 450 Glukosemolekülen, die durch alpha - 1,6 - glucosidische Bindungen verknüpft



sind. Daneben sind an den Verzweigungsstellen noch weitere Vernetzungen vorhanden. Der Grad der Verzweigung hängt vom Typ des dextranproduzierenden Bakteriums ab.

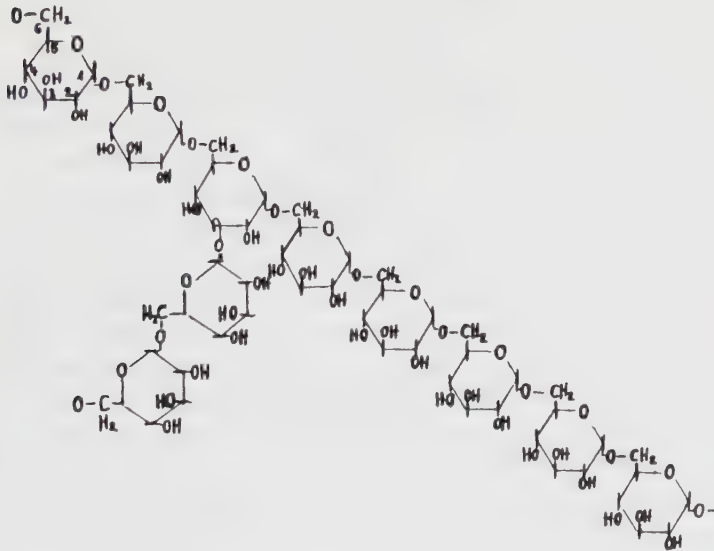
Die Länge der vom Bakterium gebildeten Dextranketten ist nicht immer gleich, vielmehr werden Ketten von zwar gleicher Zusammensetzung, aber unterschiedlicher Kettenlänge gebildet. Zur genauen Beschreibung der gebildeten Polymeren dient der Gewichtsmittelwert (M_w), Zahlenmittelwert (M_n), die Grenzviskosität (η), die Uneinheitlichkeit ($U = \frac{M_w}{M_n}$) und Molekulargewichtsverteilungskurven.

Die unterschiedlichen Dextrane, welche von einer Bakterienart gebildet werden, können durch die Molekulargewichtsverteilung charakterisiert werden (3). Dies gelingt durch Auftrennung des Polymeren-Gemisches in einheitliche Fraktionen.

Zu therapeutischen Zwecken werden Dextrane mit unterschiedlichen Molekulargewicht und verschiedener Molekulargewichtsverteilung verwendet. Diese physikalischen Unterschiede gehen mit unterschiedlichen klinischen Wirkungen einher.

Klinisch werden Dextrane mit einem Molekulargewicht von 20 000, 40 000, 60 000, 80 000 u.a. verwendet. Die pharmazeutische Industrie bezeichnet diese Präparationen meist als Dextran 20, 40, 60, 80 usw. Dextrane dieses Molekulargewichtsbereiches werden im Körper nicht gespeichert. Eine vorübergehende Ablagerung im Gewebe führt zu keinen pathologischen Veränderungen. Der Abbau erfolgt hauptsächlich enzymatisch durch Dextranasen zu Glukose. Hierbei gibt es deutliche Speziesunterschiede. Beim Menschen dominiert die Ausscheidung über Nieren und Darm, wobei die Verweildauer im Blut vom Molekulargewicht abhängig ist (2, 58, 59).

Die nachfolgende Abbildung zeigt eine Strukturformel von Dextran.



Durch infundierte Dextranlösungen bedingte Effekte (s. Tab. 1). Das Wasserbindungsvermögen von Dextran mit einem MW von 40 000 beträgt etwa 40 ml/g, während Plasmaproteine nur etwa 13 ml/g binden können. Diese Eigenschaft beruht auf den hohen kolloidosmotischen Druck der Dextrane. Dadurch können Dextrane in der Medizin als Volumenersatzmittel verwendet werden. Durch die Vermehrung des Plasmavolumens kommt es zu einer relativen Verminderung der korpuskulären Blutbestandteile. Diese korpuskulären Blutbestandteile haben wesentlichen Einfluß auf die Viskosität des Blutes. Eine Haemodilution bei

Hyperviskosität kann deshalb effektiv mit Dextranen durchgeführt werden.

Durch die Haemodilution kommt es natürlich zu einer Verminderung der Serumkonzentrationen aller Blutparameter.

Für Dextrane beträgt die kolloidosmotische Konzentration 4-5 %, d.h. 4-5 g Dextran retinieren 100 g Wasser. Bei Infusion von verdünnten Dextranlösungen wird das überschüssige Wasser rasch ausgeschieden, bei Infusion konzentrierter Dextranlösungen wird Wasser aus dem Gewebe in die Kapillaren bis zum Erreichen des Wasserbindevermögens resorbiert. Daraus ist zu ersehen, daß die Wirkung auf das Plasmavolumen nicht vom infundierten Volumen, sondern von der infundierten und im Kreislauf gehaltenen Kolloidmenge abhängt. Die Kolloidmenge, die im Kreislauf gehalten wird, ist abhängig vom Molekulargewicht. Dextrane mit einem Molekulargewicht bis 50 000 werden zum großen Teil durch die Nieren ausgeschieden. Von Dextran 70 (Macrodex) werden in 6 Stunden rund 30 %, in 24 Stunden rund 40 % über die Nieren ausgeschieden. Ein kleiner Teil unterliegt der intestinalen Ausscheidung, während der Rest vollständig zu Kohlendioxyd und Wasser abgebaut wird. Dextran 40 (Rheomacrodex) wird zu ungefähr 60 % in 6 Stunden und zu 70 % in 24 Stunden über die Nieren eliminiert (4, 5, 6, 9, 17, 29, 39, 55, 68).

Eine weitere Eigenschaft der klinisch verwendeten Dextrane ist die Verbesserung der Durchblutung durch Verminderung der Aggregatbildung der Erythrozyten, durch Blutverdünnung sowie durch die kolloidosmotische Wirkung und die Plasmavolumenvermehrung. Die Aggregatbildung der Erythrozyten erhöht die Viskosität des Blutes, die Dintenfass (15) bereits 1962 durch in vitro Versuche zeigen konnte. Dieser Aggregatbildung kann durch niedermolekulares Dextran (z.B. Rheomacrodex) entgegengewirkt werden (26). Dabei zeigen Dextrane mit höherem

Molekulargewicht, beispielsweise Dextran 70 eine relative aggregierende Fähigkeit, welche bei weiterer Erhöhung des Molekulargewichtes weiter ansteigt. Unterhalb eines Molekulargewichtes von 60 000 besteht dagegen keine aggregierende Wirkung mehr. Bereits 1950 konnten Thorsen und Hint zeigen, daß Dextran mit einem Molekulargewicht unter 60 000 der Erythrozytenaggregation entgegenwirkt (64). Mit der Einführung von Dextran 40 in die Therapie gelang die Desaggregation von Erythrozyten (22, 23, 24), und zwar nicht nur infolge einer verbesserten Mikrozirkulation durch Hämatokritabnahme und Viskositätserniedrigung, sondern im Sinne einer spezifischen Dextranwirkung. Durch die Umhüllung (coating) der Blutzellen und des Gefäßendothels wird die Adhäsionsfähigkeit und die Aggregation der Thrombozyten verringert (7, 11, 12, 27, 57). Aus den erwähnten Gründen kann niedermolekulares Dextran auch zur Prophylaxe und Therapie thrombotischer Prozesse eingesetzt werden (18, 25, 33, 67).

Neben diesen Wirkungen auf die Blutbestandteile (Tab. 1) haben Dextrane aufgrund ihrer kolloidosmotischen Eigenschaften Wechselwirkungen mit Proteinen und damit auch mit Lipoproteinen, in denen die Blutfette transportiert werden. Allerdings haben einige Untersuchungen am Menschen (1, 19, 29, 45) und Tieren (16, 19, 20) gezeigt, daß die Senkung der Plasmalipide nicht alleine durch die Haemodilution erklärt werden kann. Einige Befunde weisen darauf hin, daß Dextran die Lipidaufnahme in Körperzellen steigert (16, 69). Die Cholesterinaufnahme aus dem Darm ist bei omnivoren Tieren vom Cholesteringehalt der Leber abhängig. Durch unsere Versuche an herbivoren Kaninchen und omnivoren Schweinen sollte untersucht werden, ob die Cholesterinaufnahme aus dem Darm durch Dextraninfusionen verändert werden kann.

II. Material und Methode

II. 1. Versuchstiere

Es wurden dieselben Untersuchungen zunächst an Kaninchen, dann an Schweinen durchgeführt. Drei männliche Kaninchen wurden für den Versuch verwendet. Das Versuchstier Nr 1 erhielt erst zu Beginn der Dextraninfusionen cholesterinreiche Nahrung, die Versuchstiere Nr. 2 und 3 wurden ab dem 54. bzw. 55. Tag vor Infusionsbeginn mit cholesterinreicher Nahrung ad libitum gefüttert. Sie hatten freien Zugang zu Wasser und wurden einzeln in Käfigen gehalten. Während des Versuches kamen sie in einen Haltekasten und hatten für die Dauer von Infusion und Blutabnahmen keinen Zugang zu Wasser und Nahrung.

Die im zweiten Versuchsabschnitt verwendeten weiblichen Hauschweine hatten bei Beginn der Infusionen ein Gewicht zwischen 35 und 80 kg. Es standen vier Schweine für die Versuche zur Verfügung. Bereits 24 (1), 13 (2), 50 (3) bzw. 64 Tage (Schwein 4) vor Beginn der Infusionen und auch während des Versuchszeitraumes erhielten die Schweine 2 g Cholesterin täglich mit der Nahrung.

Beim Schwein Nr. 4 wurde die tägliche Cholesteringabe 11 Tage vor Beginn der Infusionen auf 4 g/Tag erhöht, in der Absicht, die Serumcholesterinkonzentration bis zum Beginn der Infusionen im Vergleich zu den Ausgangswerten bei den vorhergehenden Versuchstieren zu erhöhen. Die Nahrung der Tiere bestand aus fettfreiem Trockenfutter und Wasser. Die Schweine wurden einzeln in Boxen von etwa 1,5 x 2,0 m gehalten, in denen sie sich frei bewegen konnten. Während der Infusionen erhielten sie Futter, was sie beruhigte und die Versuchsdurchführung erleichterte.

Aus Tabelle 2 kann der Beginn der Cholesterinfütterung, die Menge des täglich mit der Nahrung zugeführten Cholesterins, sowie das Gewicht der Tiere am Tage der 1. Infusion entnommen werden.

II. 2. Versuchsanordnung

a. Untersuchungen an Kaninchen:

Verwendete Materialien

- Haltekasten
- Perfusor
- Original-Perfusor-Spritze 50 ml
- Infusionslösungen - Rheomacrodex 10 %, Fa. Fresenius
 - 0,9 %ige NaCl-Lösung
- Butterfly LEM 21 G-0.80 Fa. Mepro
- Blutabnahmeröhrchen EDTA-K 4 ml
- 2 ml Einwegspritzen
- Kapillarröhrchen

Die Kaninchen wurden zur Blutabnahme und Infusion in einen Haltekasten gesperrt (Abbildung 6).

Dieser Haltekasten, bei dem nur die Ohren des Kaninchens herausragten, wurde für die Versuchstiere Nr. 2-4 verwendet. Er erwies sich als zweckmäßiger als der für das Versuchstier Nr 1 verwendete Haltekasten, bei dem der ganze Kopf herausragte. Die Tiere waren ruhiger und die Experimente konnten besser durchgeführt werden.

Die Blutabnahmen und Infusionen erfolgten über einen Butterfly. Zunächst wurde eine Ohrvene punktiert und etwa 1,5 ml Blut zur Bestimmung von Serumcholesterin, Gesamt-Protein, Hämoglobin und Hämatokrit entnommen. Dann wurde der mit Heft-

pflaster am Ohr befestigte Butterfly mit der Perfusorspritze verbunden. Es erfolgte die Infusion von 15 ml Infusionslösung; die Infusionsgeschwindigkeit betrug 12 ml/Std. Unmittelbar im Anschluß an die Infusion erfolgte eine erneute Blutabnahme und nachfolgend die Entfernung des Butterfly. Eine weitere Blutentnahme erfolgte 24 Stunden nach Infusionsende (Tabelle 3). Beim 1. Versuchstier wurde der Cholesterinspiegel im Plasma gemessen und eine Rheomacrodexinfusion durchgeführt. Da die gemessene Cholesterinkonzentration bei 49 mg/dl lag, wurden die Kaninchen auf eine Cholesterinzufuhr von ca. 2 g/Tag durch Vermischung der Nahrung mit Erdnußöl eingestellt.

Bei den Kaninchen Nr. 2 und 3 bestand der Versuch aus je 4 Rheomacrodex^R-Infusionen und 4 Infusionen mit 0,9 %iger NaCl-Lösung. Die Blutentnahmen fanden wie in Tab. 2 angegeben statt.

Dem Versuchstier 2 wurde zuerst viermal Rheomacrodex und anschließend viermal 0,9 %ige NaCl-Lösung infundiert. Beim Versuchstier 3 war die Reihenfolge umgekehrt. Die zwischen den Blutabnahmen bzw. Infusionen liegenden Zeitspannen sind nicht immer genau gleich lang. Aufgrund von Schwierigkeiten in der technischen Durchführung der Infusionen, hauptsächlich bedingt durch die Unruhe des Versuchstieres mit daraus resultierenden Schwierigkeiten der Venenpunktion waren die Abstände zwischen zwei Infusionen gelegentlich um bis zu 1 Stunde länger.

b. Untersuchungen an Schweinen:

Verwendete Materialien

- Dauerkatheter: - Silikonschlauch, lichte Weite 0,6 mm
 - Cavafix 1,4 x 2,1 / G 16
- Infusionslösungen: - Rheomacrodex 10 %, Fa. Fresenius
 - 0,9 %ige NaCl-Lösung
- Infusionsleitung Fa. Braun Melsungen AG
- Heidelberger Verlängerungsstück 75 cm lang, Fa. Braun Melsungen AG
- Hypnodil (1 ml = 50 mg Metomidat-hydrochlorid) Fa. Jansen GmbH
- Injektionsnadel 6 cm lang
- Atropinsulfat (1 ml = 0,5 mg Atropinsulfat) Fa. Drobeta GmbH
- 20 ml Einwegspritzen
- Blutabnahmeröhrchen EDTA-K 4 ml für Hb und HKT
- Blutabnahmeröhrchen für Cholesterin und Gesamt-Protein

Die Versuchsanordnung war bei Schweinen und Kaninchen ähnlich. Die Blutabnahmen erfolgten vor und nach der Infusion sowie 24 Stunden nach der Infusion. Gelegentlich war auch bei diesen Versuchen das Intervall zwischen zwei Infusionen wegen technischer Schwierigkeiten um bis zu 1 Stunde verlängert. Die Blutentnahme und Infusionen erfolgten über einen implantierten Jugulariskatheter.

Implantation des Jugulariskatheters:

Die Operation erfolgte in Allgemeinnarkose mit intraperitoneal gegebenem Hypnodil^R. Das Schwein wurde an den Hinterbeinen hochgehoben, der Einstich erfolgte in der Medianlinie etwa handbreit kaudal des Nabels. Hypnodil^R wurde in einer Dosis von 1 ml/5 kg Körpergewicht gegeben. Infolge der kurzen Wirkdauer von Hypnodil, welche in der angegebenen Dosis ca. 30 min beträgt, wurde bei Bedarf 1-3 ml Hypnodil intravenös zusätzlich gegeben. Eine halbe Stunde präoperativ wurde 1 ml Atropin intramuskulär gegeben.

Die Schnittführung erfolgte über der Jugularisgrube entlang dem M. sternocleidomastoideus. Nach Darstellung der V. jugularis com. wurde diese ligiert und proximal der Ligatur eröffnet. Der Katheter wurde in die Vene eingeführt und bis in die V. cava superior vorgeschoben. Als Katheter wurden beim Versuchstier A und B ein Silikonchlauch mit einer lichten Weite von 0,6 mm verwendet. Da dieser Dauerkatheter in beiden Fällen bereits vor dem Versuchsende thrombosierte, wurde für die Versuchstiere C und D ein Cavafix^R 1,4 x 2,1/G 16 verwendet. Dieser Katheter blieb dann für 7 bzw. 8 Infusionen durchgängig.

Der Katheter wurde an der V. jugularis communis fixiert und subkutan im Halsfettgewebe bis dorsal der HWS geführt. Das herausragende Ende lag etwa 2 cm über der Haut. Das Katheterende wurde mit einer Plastikkappe verschlossen und, um einer Lockerung infolge von Schüttelbewegungen des Schweines vorzubeugen, mit Heftpflaster fixiert. Beim Versuchstier D wurde zusätzlich mittels Hautnähten ein schützender Plastikring um das freie Katheterende befestigt. Der zentrale Zugang blieb während der gesamten Versuchsdauer liegen.

Infusionen bei Schweinen

Am ersten postoperativen Tag erfolgte die erste Infusion. Die Blutentnahmen und Infusionen erfolgten während der Fütterung, da sich die Tiere in dieser Zeit weniger bewegten. Bei den Blutentnahmen wurden die ersten 3 ml Blut aus dem Dauerkatheter verworfen, dann wurden etwa 15 ml Blut abgenommen.

Anschließend erfolgten die Infusionen, wie in Tabelle 3 angegeben. Zur Durchführung der Infusionen war es notwendig, die Infusionsleitung so zu legen, daß durch Bewegungen des Schweines bedingte Längenänderungen ohne starken Zug an der Infusionsleitung ausgeglichen werden konnten. Außerdem

durfte die Infusion und die Infusionsleitung für das Schwein nicht erreichbar sein. Deshalb wurde die Infusion an einem Deckenhaken aufgehängt und die Infusionsleitung durch eine Schnur mit einem Zug von 20 g gespannt (siehe Abbildung 7).

Nach jeder Blutentnahme wurde der Katheter mit 10 ml 0,9 % iger NaCl-Lösung gespült und anschließend 2 ml 0,9 %iger NaCl mit 100 IE Heparin instilliert, um die Thrombosierung des Katheters zu vermeiden.

II. 3. Meßmethoden

3.1. Hämoglobinbestimmung: (66):

a) Bei Kaninchen wurde Blut in mit EDTA beschichtete Röhrchen (2 mg/ml Dikalium-EDTA) abgenommen. Wegen der geringen zur Verfügung stehenden Blutmenge wurde das Hämoglobin mittels der Cyanhämoglobin-Methode gemessen:

Durch Kalium-Ferricyanid wird Hämoglobin (Fe II) zu Hämoglobin (Fe III) oxydiert. Dieses wird durch Kaliumcyanid in Cyanhämoglobin überführt, das im Photometer bei 546 nm ein typisches Absorptionsmaximum aufweist. Für diesen Ansatz wurden 5 ml einer Transformationslösung mit 0,02 ml Blut vermischt und gegen die Transformationslösung als Leerwert gemessen. Die Extinktionsdifferenz, multipliziert mit 36,8 ergab die Hämoglobinkonzentration in g/dl.

b) Bei Schweinen wurde Blut in mit EDTA beschichtete Röhrchen (2 mg/ml Dikalium-EDTA) abgenommen. Die Hämoglobinbestimmung erfolgte in einem Coulter Counter, Modell S 5 der Firma Coulter.

3.2. Hämatokritbestimmung (66):

- a. Bei Kaninchen erfolgte die Hämatokritbestimmung durch Zentrifugation von EDTA-Blut in heparinisierten Mikrokapillaren mittels einer Hämatokrit-Zentrifuge bei $12\,000 \times g$ über 3 min. Die Ablesung der Erythrozytensäule in Relation zur Gesamt-Säule (Erythrozyten + Plasma) ergibt den Hämatokrit.
- b. Bei Schweinen erfolgte die Hämatokritbestimmung aus EDTA-Blut am automatisierten Meßplatz der Fa. Coulter, Counter Modell S 5.

3.3. Gesamt-Eiweiß-Bestimmung (66):

Bei Kaninchen und bei Schweinen wurde die Eiweißbestimmung im Serum mit der Biuret-Methode durchgeführt. Sie beruht auf der Anlagerung von Kupferionen im alkalischen pH-Wert-Bereich an die Peptidbindungen von Proteinen und Peptiden. Das Biuret-Reagenz enthält Kupfersulfat, Natrium-Kalium-Tartrat, Kaliumjodid und Natronlauge. Zweiwertiges Kupfer wird im alkalischen Milieu als Tartrat-Komplex in Lösung gehalten, Kaliumjodid verhindert die Autoreduktion von Cu (II). Diese Reaktionen liefern alle Peptide mit mindestens 2 Peptidbindungen. Die Intensität der entstehenden Violettfärbung ist in einem weiten Bereich linear zur Zahl der Peptidbindungen und damit zu der Proteinkonzentration.

3.4. Cholesterinbestimmung

- a. Bei Kaninchen erfolgte die Bestimmung des Serumcholesterins mit der CHOD-PAP-Methode der Fa. Boehringer, Mannheim.

Die Cholesterinester des Serums werden durch Cholesterinesterase in freies Cholesterin und Fettsäuren gespalten. Das freigesetzte Cholesterin und das im Serum vorhandene unveresterte Cholesterin wird im zweiten Reaktionsschritt durch Cholesterinoxidase unter Sauerstoffverbrauch zu 4-Cholestenon und Wasserstoffperoxid umgewandelt. Nach Zugabe von H_2O_2 und Peroxidase entsteht durch oxidative Kopplung von Phenol und 4-Aminophenazon ein roter Farbstoff. Die photometrische Bestimmung erfolgte bei einer Wellenlänge von 500 bis 550 nm. Aus der Extinktion läßt sich auf die Konzentration von Cholesterin im Serum schließen.

- b. Bei Schweinen wurde die Cholesterinbestimmung im Serum mit einem Autoanalyzer der Fa. Hitachi nach der CHOD-PAP-Methode gemessen.

II. 4. Statistische Auswertung:

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte durch Berechnung der Mittelwerte, der Varianz und der Standardabweichung.

III. Ergebnisse

1. Untersuchungen an Kaninchen:

Änderung des Plasmacholesterinspiegels und der Vergleichsparameter Gesamteiweiß im Plasma, Hämatokrit und Hämoglobin nach Infusion von Rheomacrodex^R und 0,9 % NaCl-Lösung: Im Vorversuch (Versuch K 1) wurde der Plasmacholesterinspiegel des Kaninchens mit 49 mg/100 ml gemessen. Durch die infundierte Rheomacrodexmenge von 15 ml kam es zu einem Abfall des Plasmacholesterins um 31 %, welcher für die weiteren Versuche als ausreichend angesehen wurde. Auffällig war, daß die Kontrollparameter Gesamteiweiß (- 24 %), Hämoglobin (- 26 %) und der Hämatokrit (- 21 %) weniger abnahmen als das Plasmacholesterin (Tab. 4).

Im Versuch K 2 war das Plasmacholesterin des Kaninchens nach Fütterung mit ca. 0,5 g/d Cholesterin über 54 Tage auf 775 mg/100 ml angestiegen. Nach Infusion von 15 ml Rheomacrodex fiel das Plasmacholesterin auf 610 mg/dl, was einer Abnahme von 21 % bezogen auf den Ausgangswert entspricht.

24 Stunden später hatte die Cholesterinkonzentration mit 763 mg/100 ml fast wieder ihren Ausgangswert erreicht. Am 3. Versuchstag war der Cholesterinspiegel auf 876 mg/100 ml angestiegen.

Die folgenden Infusionen ergaben ähnliche Abnahmen des Proteins, des Hämatokrits und des Hämoglobins im Plasma des Kaninchens, wie bei der ersten Infusion besprochen. Auffällig war, daß die Verminderung des Proteins deutlich stärker war, als die der anderen beiden Parameter. Die Abnahme des Plasmaproteins entsprach der des Plasmacholesterins (Abb. 2).

Ab dem 9. Versuchstag wurde statt Rheomacrodex physiologische Kochsalzlösung infundiert. Nach der ersten Infusion von

15 ml physiologischer Kochsalzlösung nahm die Cholesterinkonzentration von 1067 mg/dl auf 1093 mg/dl zu, was einer prozentualen Zunahme von 2 % gegenüber dem Ausgangswert entspricht. Die folgenden Infusionen von physiologischer Kochsalzlösung bewirkten eine Abnahme zwischen 1-5 % und waren damit deutlich weniger wirksam als die Infusion von Rheomacrodex. Das Gesamteiweiß im Plasma nahm unter den Infusionen mit physiologischer Kochsalzlösung um 2-10 % ab, in diesem Bereich lagen auch die Änderungen des Hämatokrits und des Hämoglobins.

Während der Infusion mit Kochsalzlösung stieg das Plasmacholesterin von 956 auf 1234 mg/dl. Die Zunahme des Plasmacholesterins unter Rheomacrodex betrug somit 181 mg/dl, unter der Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung 278 mg/dl. Die Infusionen mit Rheomacrodex hatten somit den Anstieg des Cholesterins im Vergleich zur zweiten Versuchsperiode deutlich vermindert.

Bei dem Versuch K 3 wurden während der ersten Versuchsperiode Infusionen mit physiologischer Kochsalzlösung gegeben. In dieser Zeit nahm das Plasmacholesterin von 396 mg/dl auf 757 mg/dl zu, während unter der Infusion mit Rheomacrodex im 2. Versuchsabschnitt keine weitere Steigerung des Plasmacholesterins festzustellen war. Der Plasmacholesterinwert am Versuchsende war 665 mg/dl. Durch die Infusionen wurde eine ähnliche Abnahme des Plasmacholesterins und der Kontrollparameter Hämatokrit, Protein und Hämoglobin bewirkt, wie sie im Versuch K2 beschrieben worden sind. Da jedoch die Ausgangswerte bei dem Versuchstier K3 für das Plasmacholesterin deutlich niedriger lagen, waren die prozentualen Änderungen des Plasmacholesterins größer als bei dem Versuchstier K2.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß Rheomacrodex das Plasmacholesterin und das Gesamteiweiß im Plasma etwa

gleich stark senkt. Diese beiden Parameter nehmen durch die Infusionen mit Rheomacrodex deutlich mehr ab als das Hämoglobin und der Hämatokrit. Kochsalz bewirkt auf alle Meßparameter eine vergleichbare Senkung, die jedoch deutlich niedriger ist als unter Rheomacrodexinfusionen.

Beim Vergleich der Versuche K2 und K3 fällt die deutliche Zunahme des Plasmacholesterins unter Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung auf. Wurde im ersten Versuchsabschnitt physiologische Kochsalzlösung infundiert (Versuch K3), so kam es zu einem Anstieg des Plasmacholesterins um 90 %, während beim Versuch K2 unter physiologischer Kochsalzlösung im zweiten Versuchsabschnitt nur ein Anstieg des Plasmacholesterins um 30 % festzustellen war. Selbst unter Berücksichtigung unterschiedlich hoher Ausgangswerte des Plasmacholesterins bei den Versuchstieren ist dieser Unterschied auffallend. Es muß angenommen werden, daß die Infusionen mit Rheomacrodex den Anstieg des Plasmacholesterins verzögert haben. Dafür spricht ebenfalls die Beobachtung, daß bei dem Versuchstier K2, welches Rheomacrodex in der ersten Versuchsphase erhalten hatte, das Plasmacholesterin deutlich langsamer anstieg als bei dem Versuchstier K3.

Ein Vergleich des Cholesterinanstiegs während der einzelnen Infusionen zeigt beim Versuchstier K2 einen mittleren Anstieg des Plasmacholesterins von 31 % und beim Versuchstier K3 von 23 %. Das Gesamteiweiß stieg in diesen Intervallen bei dem Versuchstier K2 um 23 %, beim Versuchstier K3 um 13 %. Das Hämoglobin und der Hämatokrit zeigten Änderungen zwischen 4 und 16 %. Damit war der Cholesterinanstieg bei dem Versuchstier K2 und K3 im Intervall zwischen zwei Infusionen von Rheomacrodex gleich.

In den Intervallen nach vorangegangener 0,9 %iger NaCl-Infusion findet sich im Versuch K2 ein durchschnittlicher

Anstieg des Cholesterins um 7 %, des Proteins um 7 %, des Hämoglobins um 0 % und des Hämatokrits um 3 %. Im Versuch K3 dagegen nimmt das Cholesterin um 24 %, das Eiweiß um 17 %, das Hämoglobin um 17 % und der Hämatokrit um 7 % zu. Im Vergleich von K2 und K3 findet sich bei K3 ein wesentlich stärkerer mittlerer Anstieg aller Parameter in den Intervallen nach der Infusion von physiologischer Kochsalzlösung.

2. Untersuchungen an Schweinen:

Änderung des Plasmacholesterinspiegels und der Vergleichsparameter Gesamteiweiß, Hämoglobin und Hämatokrit nach Infusion von Rheomacrodex oder 0,9%iger NaCl-Lösung.

Versuch mit Schwein S1

Nach Fütterung des Schweines mit 2 g/d Cholesterin über 24 Tage wurden Ausgangswerte für das Cholesterin von 87 mg/dl, für das Gesamteiweiß von 5,9 g/dl, das Hämoglobin von 10,9 g/dl und den Hämatokrit von 30,9 % gemessen. Unmittelbar vor der Infusion von 300 ml Rheomacrodex wurde das Plasmacholesterin mit 71 mg/dl, das Gesamteiweiß mit 5,8 g/dl, das Hämoglobin mit 10,8 g/dl und der Hämatokrit mit 30,5 % bestimmt. Nach der Infusion hatte das Plasmacholesterin auf 55 mg/dl abgenommen, was einer Reduktion von 23 % entspricht. Das Gesamteiweiß fiel um 16 % auf 4,9 g/dl, das Hämoglobin um 4 % auf 10,4 g/dl und der Hämatokrit um 4 % auf 29,4 %. Auch bei diesem Versuch war die größte Abnahme des Plasmacholesterins im Vergleich zu den anderen Parametern auffällig (Tab. 8).

Versuch mit Schwein S2

Das Plasmacholesterin des Schweines S2 wurde, nach Fütterung mit 2 g Cholesterin pro Tag über 13 Tage, mit 85 g/dl bestimmt. Unmittelbar vor der ersten Infusion wurde ein Plasmacholesterin von 74 g/dl gemessen, nach Infusion von 500 ml

Rheomacrodex nahm das Plasmacholesterin auf 49 mg/dl ab. Dies entspricht einer Abnahme von 34 %. 24 Stunden nach der Infusion war der Plasmacholesterinspiegel auf 53 mg/dl angestiegen. Unmittelbar vor der 2. Infusion am 4. Versuchstag war die Cholesterinkonzentration im Plasma mit 55 mg/dl nahezu unverändert und wurde durch die Infusion von 500 ml Rheomacrodex auf 47 mg/dl vermindert. Dies entspricht einer Abnahme um 15 %. Nach weiteren 24 Stunden stieg das Plasmacholesterin auf 77 mg/dl und vor der 3. Infusion am 6. Versuchstag auf 85 mg/dl. Die folgende Infusion bewirkte eine Abnahme des Plasmacholesterins auf 72 mg/dl, dies entspricht wieder einer Abnahme um 15 %. Während der 4. Infusion nahm die Plasmacholesterinkonzentration von 84 mg/dl auf 56 mg/dl ab, entsprechend einer prozentualen Reduktion um 33 %.

Das Gesamteiweiß war vor Infusionsbeginn 6,8 g/dl und nach Infusionsende 4,8 g/dl, entsprechend einer prozentualen Abnahme von 25 %. Das Hämoglobin wurde vor der Infusion mit 14,7 g/dl und nach Infusion mit 10,3 g/dl bestimmt, entsprechend einer prozentualen Abnahme von 31 %. Die Änderungen des Hämatokrit entsprachen denen des Hämoglobins. Unter den folgenden Infusionen wurden vergleichbare Änderungen aller Parameter gefunden. Vor der letzten Infusion am 6. Tag wurde ein Eiweiß von 6,2 g/dl gemessen, welches nach Infusion auf 5,0 g/dl abnahm, entsprechend der prozentualen Abnahme von 13 %, gemessen. Das Hämoglobin nahm von 11,7 g/dl auf 10,6 g/dl (-9 %) und der Hämatokrit von 32,2 % auf 31,3 % (-3 %) ab. Vor der Infusion am 8. Tag wurde das Gesamteiweiß mit 7,5 g/dl und das Hämoglobin mit 12,8 g/dl und der Hämatokrit mit 33,8 % bestimmt. Nach der Infusion kam es zu einer Verminderung des Gesamteiweiß auf 5,0 g/dl (-22 %), des Hämoglobins auf 9,4 g/dl (-27 %) und des Hämatokrits auf 26,2 % (-23 %).

Der durchschnittliche Abfall der Plasmacholesterinkonzentration während der Rheomacrodexinfusion betrug 24 %, der des

Gesamteiweiß 20 %, des Hämoglobins 23 % und des Hämatokrit 21 %. Die Verminderung der Plasmacholesterinkonzentration war demnach der Verminderung anderer Meßparameter vergleichbar.

Versuch mit Schwein S3

Nach 50 Tagen Fütterung mit täglich 2 g Cholesterin wurde eine Cholesterinkonzentration im Plasma des Schweines von 77 mg/dl gemessen. Der am 2. Versuchstag vor der Infusion von 250 ml Rheomacrodex gemessene Wert von 80 mg/dl war mit dem Vorversuchswert fast identisch. Nach Infusion von Rheomacrodex nahm das Plasmacholesterin auf 59 mg/dl ab. Dies entspricht einem Abfall um 26 %. Bis zur nächsten Infusion am 4. Versuchstag war das Plasmacholesterin auf 96 mg/dl angestiegen und war somit um 15 mg/dl höher als der Vorversuchswert. Die nächsten Infusionen gaben jeweils dieselben Abnahmen des Plasmacholesterins wie am ersten Versuchstag. Zwischen den einzelnen Infusionen kam es zu einem Anstieg des Plasmacholesterins um 15 - 25 mg/dl, so daß am 9. Versuchstag eine Plasmacholesterinkonzentration von 106 mg/dl erreicht war.

Die Infusion mit 250 ml physiologischer Kochsalzlösung verminderte das Plasmacholesterin von 104 mg/dl auf 100 mg/dl, entsprechend einer Abnahme von 4 %. Zwischen der 1. und 2. Infusion stieg das Plasmacholesterin von 100 mg/dl auf 115 mg/dl. Dieser Anstieg entsprach dem zwischen Rheomacrodexinfusionen beobachteten Anstieg. Da jedoch durch die Kochsalzinfusionen die Abnahmen mit 0-4 % weitaus geringer waren, als durch Rheomacrodexinfusionen, kam es während der Infusionsperiode mit Kochsalz zu einem deutlichen Anstieg des Plasmacholesterins von 106 auf 120 mg/dl. Dieser Anstieg war bis zur 2. Infusion am 12. Versuchstag am größten, während des 12. und 15. Versuchstages stieg das Plasmacholesterin nur von 115 auf 120 mg/dl. Dies könnte mit einer Sättigungs-

kinetik durch die Cholesterinzufuhr mit der Nahrung bedingt sein.

Das Gesamteiweiß im Plasma nahm durch die Rheomacrodexinfusion von 6,1 g/dl auf 4,8 g/dl, entsprechend der prozentualen Abnahme um 21 % ab, das Hämoglobin verminderte sich von 12,9 g/dl auf 10,8 g/dl (-16%) und der Hämatokrit von 35,2 % auf 29,4 % (-16 %). Im Intervall zwischen den Infusionen war der Anstieg des Gesamteiweißes, des Hämatokrits und des Hämoglobins deutlich geringer als der des Plasmacholesterins. Die folgenden Infusionen bewirkten jeweils eine vergleichbare Abnahme der drei Kontrollparameter, welche zwischen 16 und 21 % lag. Durch die Infusion von 250 ml physiologischer Kochsalzlösung wurden die Kontrollparameter Hämoglobin, Gesamteiweiß und Hämatokrit kaum verändert. Es wurde nach Infusion von 250 ml physiologischer Kochsalzlösung eine maximale Änderung von 4 % bestimmt.

Der durchschnittliche Abfall der Plasmacholesterinkonzentration während der Rheomacrodexinfusionen betrug 25 %. Das Gesamteiweiß nahm im Durchschnitt nach einer Rheomacrodexinfusion um 20 %, das Hämoglobin und der Hämatokrit um 15 % ab. Nach der Infusion mit 0,9 %iger Kochsalzlösung wurde das Cholesterin im Mittel um 3 %, das Eiweiß ebenfalls um 3 %, das Hämoglobin und der Hämatokrit wurden um 1 % vermindert.

Vergleicht man die Veränderungen in den einzelnen Intervallen, so stieg das Cholesterin im 1. Intervall um 63 %, das Protein um 16 %, das Hämoglobin um 9 % und der Hämatokrit um 6 %. Im 2. Intervall stieg das Cholesterin um 35 %, das Eiweiß um 31 %, das Hämoglobin um 22 % und der Hämatokrit um 14 %. Im 3. Intervall nahm das Cholesterin um 39 %, das Eiweiß um 27 %, das Hämoglobin um 13 % und der Hämatokrit um 31 % zu. Das 4. Intervall war das letzte Intervall nach vorausgegangener Rheomacrodex-Infusion. In ihm stieg das Cho-

lesterin um 32 %, das Protein um 27 %, das Hämoglobin um 19 % und der Hämatokrit um 9 %. Der durchschnittliche Anstieg in den Intervallen 1-4, denen jeweils eine Rheomacrodexinfusion vorausging, betrug 42 % beim Cholesterin (Standardabweichung $\pm 14,1$), 25 % beim Eiweiß (Standardabweichung $\pm 6,5$), 16 % beim Hämoglobin (Standardabweichung $\pm 5,9$) und 15 % beim Hämatokrit (Standardabweichung $\pm 11,2$).

Dem 5. und 6. Intervall ging je eine Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung voraus. Im 5. Intervall stieg das Cholesterin um 15 %, das Eiweiß um 8 %, das Hämoglobin blieb unverändert und der Hämatokrit stieg um 11 %. Im 6. Intervall war eine Zunahme des Cholesterins um 7 % meßbar, das Eiweiß blieb unverändert, das Hämoglobin stieg um 1 % und der Hämatokrit nahm um 4 % ab. Dies ergibt für die Intervalle 5 und 6 einen durchschnittlichen Anstieg des Plasmacholesterins um 11 % ($\pm 5,7$), des Proteins um 4 % ($\pm 5,7$), des Hämoglobins um 0,5 % ($\pm 0,7$) und des Hämatokrits um 4 % ($\pm 10,6$).

Vom 2. bis zum 9. Versuchstag stieg das Plasmacholesterin von 80 mg/dl auf 85 mg/dl, was einem Anstieg von 6 % entspricht. Das Plasmaeiweiß fiel um 3 %, das Hämoglobin fiel um 5 % und der Hämatokrit nahm um 11 % ab.

Vom 10. bis zum 15. Versuchstag (Kochsalzinfusionen) stieg das Cholesterin von 104 auf 120 mg/dl, entsprechend einem Anstieg von 15 %, das Eiweiß nahm um 2 %, das Hämoglobin um 3 % und der Hämatokrit um 8 % zu.

Über die Gesamtdauer des Versuches vom 1. bis zum 15. Versuchstag stieg die Plasmacholesterinkonzentration von 77 mg/dl auf 120 mg/dl an. Das entspricht einer prozentualen Steigerung um 56 %. Die Veränderungen der Vergleichsparameter waren gering. Das Gesamteiweiß stieg von 5,7 g/dl auf 6,2 g/dl (= 9 %), das Hämoglobin von 11,3 g/dl auf 12,3 g/dl (= 9 %) und der Hämatokrit von 33,3 % auf 34,2 % (= 3 %).

(Tab. 10, Abb. 4).

Versuch mit Schwein S4

Das Plasmacholesterin des Schweines lag nach Fütterung mit 2 g Cholesterin pro Tag über 64 Tage bei 89 mg/dl. Vor Infusion von 250 ml Rheomacrodex, am 2. Versuchstag, wurde eine Cholesterinkonzentration von 87 mg/dl gemessen, welche sich nach Infusion auf 59 mg/dl verminderte. Dies entspricht einem Abfall um 32 %. Nach 24 Stunden war das Cholesterin auf 41 mg/dl abgefallen, am 4. Versuchstag wurde vor der Infusion eine Cholesterinkonzentration von 83 mg/dl gemessen, nach Infusion von 250 ml Rheomacrodex fand sich eine Abnahme auf 64 mg/dl. Durch die folgenden Infusionen wurde das Ergebnis der ersten Rheomacrodexinfusion bestätigt, die Abnahmen des Plasmacholesterins lagen zwischen 22 und 31 % des Wertes vor der Infusion (Tab. 11, Abb. 5).

Die Infusion von 250 ml 0,9 %iger Kochsalzlösung bewirkte am 10. Versuchstag eine Abnahme des Plasmacholesterins von 103 auf 88 mg/dl. Dies entspricht einer Abnahme von 15 %. Am 11. Versuchstag war die Cholesterinkonzentration auf 106 mg/dl und am 12. Versuchstag auf 120 mg/dl angestiegen. Die folgenden Kochsalzinfusionen bewirkten eine Abnahme des Plasmacholesterins zwischen 4 und 7 %. Auffallend war eine Abnahme des Plasmacholesterins am 14. Versuchstag von 118 auf 80 mg/dl. Da sich für das Gesamteiweiß, das Hämoglobin und den Hämatokrit keine entsprechenden Veränderungen zeigten, kann ein Meßfehler oder eine fehlerhafte Blutentnahme ausgeschlossen werden. Da das Versuchstier in dieser Zeit keine Auffälligkeiten zeigte, ließ sich keine Ursache für die Cholesterinreduzierung finden. Eine Infektion des Versuchstieres konnte allerdings nicht ausgeschlossen werden. Das Gesamteiweiß im Plasma lag vor Versuchsbeginn bei 6,3 g/dl, das Hämoglobin bei 11,1 g/dl und der Hämatokrit bei 34,5 %. Am 2. Versuchstag wurde das Gesamteiweiß durch die 1. Rheomacrodexinfusion von 6,4 g/dl auf 4,8 g/dl vermindert, das Hämoglobin nahm von 13,3 g/dl auf 9,9 g/dl und der Hämatokrit von 35,9 % auf 26,6 %

ab. Dies entspricht einer Abnahme des Gesamteiweißes um 25 %, des Hämatokrit um 26 % und des Hämoglobins ebenfalls um 26 %. Die Abnahmen der Kontrollparameter während der nächsten Rheomacrodex-Infusionen lagen zwischen 15 und 23 %. Der Anstieg war jedes Mal vergleichbar mit dem am ersten Versuchstag geschilderten Verlauf.

Zu Beginn der Infusionen mit physiologischer Kochsalzlösung wurde ein Gesamteiweiß von 6,4 g/dl, ein Hämoglobin von 11,5 g/dl und ein Hämatokrit von 32,3 % gemessen. Durch die Kochsalzinfusion nahm das Gesamteiweiß auf 6,2 g/dl (-3 %), das Hämoglobin auf 10,8 g/dl (-6 %) und der Hämatokrit auf 30,3 % (-6 %) ab. Die folgenden Kochsalzinfusionen bewirkten eine vergleichbare Abnahme der Kontrollparameter und auch der danach folgende Anstieg der Kontrollparameter war wie bei der ersten Kochsalzinfusion.

Die durchschnittliche Abnahme der Plasmacholesterinkonzentration während der Rheomacrodexinfusionen betrug 27 %. Die mittlere Abnahme des Gesamteiweiß war 21 %, des Hämoglobins 19 % und des Hämatokrit 20 %. Durch die Infusion von 250 ml 0,9 %iger Kochsalzlösung nahm das Cholesterin im Mittel um 6 %, das Gesamteiweiß um 6 %, das Hämoglobin um 6 % und der Hämatokrit um 5 % im Plasma des Versuchstieres ab.

In den Intervallen zwischen zwei Infusionen fand sich jeweils ein stärkerer Anstieg des Cholesterins als der Kontrollparameter. Zwischen der 1. und 2. Rheomacrodexinfusion stieg das Cholesterin um 41 %, das Gesamteiweiß um 29 %, das Hämoglobin um 17 % und der Hämatokrit um 21 %. Nach der 2. Infusion beobachtete man einen starken Anstieg des Cholesterins um 81 %, während die anderen Parameter sich nach dieser und auch nach den folgenden Infusionen um etwa denselben Betrag erhöhten wie nach der ersten Infusion. Der Mittelwert des Anstieges nach den Rheomacrodexinfusionen war für das Cholesterin $45 \% \pm 25 \% (x \pm S.D.)$, beim Eiweiß $28 \% \pm 10,7 \%$, für das Hämoglobin $20 \% \pm 7,8 \%$ und für den Hämatokrit $22 \% \pm 7,8 \%$.

Der mittlere Anstieg nach den letzten drei Infusionen (0,9 %ige NaCl-Lösung) betrug für das Cholesterin 7 %, für das Gesamteiweiß 9 %, für das Hämoglobin 5 % und den Hämatokrit ebenfalls 5 %. Dabei waren jedoch die Veränderungen beim Plasmacholesterin stark unterschiedlich (Standardabweichung ± 33 %), auch bedingt durch den bereits erwähnten plötzlichen Abfall der Cholesterinkonzentration vom 13. auf den 14. Versuchstag. Über die gesamte Versuchsdauer vom 1. bis zum 17. Versuchstag stieg das Cholesterin um 1 % und das Eiweiß um 8 % an, das Hämoglobin nahm um 1 % und der Hämatokrit um 13 % ab. Im 1. Versuchsabschnitt, gerechnet vom Beginn der 1. Rheomacrodex-Infusion bis 24 Stunden nach der letzten Rheomacrodex-Infusion stieg das Plasmacholesterin von 87 mg/dl auf 96 mg/dl, entsprechend einem Anstieg um 10 %. In derselben Zeit stieg das Plasmaeiweiß um 5 %, das Hämoglobin fiel um 8 % und der Hämatokrit fiel um 7 %.

Durch die Infusionen mit 0,9 %iger NaCl-Lösung fiel das Cholesterin um 13 % von 103 mg/dl auf 90 mg/dl. Das Eiweiß nahm um 6 % zu. Das Hämoglobin fiel um 4 % und der Hämatokrit fiel um 7 %.

(Tab. 11, Abb. 5)

Ein Vergleich der Ergebnisse von S2, S3 und S4 zeigt bei allen Versuchen einen Abfall der Plasmacholesterinkonzentration von ca. 25 % während der Infusion mit Rheomacrodex und einen geringeren Abfall von ca. 4 % während der 0,9 % NaCl-Infusion. Auch die anderen Parameter nahmen in allen Versuchen während der Rheomacrodex-Infusion mit etwa 20 % stärker ab als während der Infusion von physiologischer Kochsalzlösung (etwa 4 %).

In den Intervallen nahmen in allen Versuchen die Meßwerte wieder zu, wobei beim Cholesterin ein im Mittel stärkerer

Anstieg als bei den übrigen Parametern zu verzeichnen war. Die Zunahme der Meßwerte in den Intervallen nach Rheomacrodex-Infusionen war dabei in allen Versuchen größer als nach Infusion 0,9 %iger NaCl-Lösung.

(Tab 14)

Vergleicht man bei S2, S3 und S4 den 1. Versuchsabschnitt, in welchem Rheomacrodex infundiert wurde, findet sich kein wesentlicher Unterschied. Für das Cholesterin ergab sich im 1. Versuchsabschnitt vom 2. bis zum 9. Tag ein durchschnittlicher Anstieg um 8 % (+ 2,8). Das Eiweiß blieb im Mittel unverändert, das Hämoglobin und der Hämatokrit nahmen gering ab.

Im 2. Versuchsabschnitt zeigte sich zwischen S 3 und S4 ein Unterschied. Bei S3 stieg das Plasmacholesterin von 104 mg/dl auf 120 mg/dl an, während bei S4 das Cholesterin zunächst zwar ebenfalls von 103 mg/dl auf 110 mg/dl anstieg, dann aber innerhalb eines Tages auf 80 mg/dl abfiel, um anschließend wieder auf 90 mg/dl anzusteigen.

Die Ursache dieser plötzlichen Cholesterinabnahme blieb unklar.

Die anderen Parameter zeigten im Verlauf des 2. Versuchsabschnittes sowohl bei S3 als auch bei S4 keine wesentlichen Veränderungen. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Ergebnisse bei den Schweinen miteinander korrelieren.

3. Vergleich der Ergebnisse bei Hasen (Herbivoren) und Schweinen (Omnivoren):

Beim Versuch K2, K3 und S3, S4 wurde dieselbe Versuchsanordnung, eine auf das Körpergewicht bezogen vergleichbare Cholesterinzufuhr und eine auf das Plasmavolumen bezogen vergleichbare Hämodilution mit Rheomacrodex bei beiden Tierspe-

zies durchgeführt. Über den gesamten Versuchszeitraum von 16 Tagen bei K2 und K3, bzw. von 15 und 17 Tagen bei S3 und S4 ergab sich bei K2 eine Zunahme des Plasmacholesterins auf 159 % des Ausgangswertes, bei K3 auf 168 % des Ausgangswertes und bei S3 auf 156 %. Bei S4 war bis zum 13. Versuchstag ebenfalls ein Anstieg auf 133 % des Ausgangswertes meßbar, danach nahm das Plasmacholesterin auf 101 % des Ausgangswertes ab.

Während der Versuchsabschnitte, in denen Rheomacrodex infundiert wurde, stieg das Plasmacholesterin bei K2 um 23 %, bei S3 um 6 % und bei S4 um 10 %. Demgegenüber nahm beim Versuch K3 das Cholesterin um 12 % ab, bei S2 um 6 % (bis zum 7. Tag). Man findet also sowohl bei Kaninchen und Schweinen einerseits eine Zunahme des Plasmacholesterin (K2, S3, S4) als auch eine Abnahme (K3, S2).

Während des Versuchsabschnittes, in dem 0,9 % NaCl infundiert wurde, stieg das Plasmacholesterin bei K2 um 16 % von 1067 mg/dl auf 1234 mg/dl an. Bei K3 stieg das Cholesterin um 87 % von 396 mg/dl auf 742 mg/dl. Bei S3 stieg das Cholesterin um 15 % von 104 mg/dl auf 120 mg/dl. Dagegen fand sich bei S4 während der Kochsalzinfusionen ein Abfall des Plasmacholesterins um 13 % von 103 mg/dl auf 90 mg/dl. Unterteilt man jedoch diesen Versuchsabschnitt, so läßt sich vom 10. bis zum 13. Tag ein Anstieg um 11 % feststellen, und nach einem plötzlichen Abfall des Plasmacholesterins von 118 mg/dl auf 80 mg/dl ein erneuter Anstieg auf 90 mg/dl bis zum 17. Versuchstag. Während der 0,9 % NaCl.-Infusionen kommt es somit bei den Kaninchen und auch bei den Schweinen zu einem Anstieg des Plasmacholesterins. Dabei war die Zunahme bei den Kaninchen sowohl absolut als auch relativ stärker ausgeprägt.

Der plötzliche Abfall der Cholesterinkonzentration im Versuch S4, für den keine Ursache eruierbar war, wurde in dieser Betrachtung nicht berücksichtigt.

Unmittelbar während der Infusionen fand sich bei allen Versuchstieren in der Regel ein Abfall des Plasmacholesterins und der anderen Parameter. So nahm das Cholesterin während einer Rheomacrodexinfusion im Mittel bei den Kaninchen um 17 % und bei den Schweinen um 25 % ab. Es fanden sich somit keine wesentlichen Unterschiede für die Verminderung des Plasmacholesterins durch die Infusionen.

Während einer 0,9 % NaCl-Infusion betrug der durchschnittliche relative Abfall des Plasmacholesterins bei den Kaninchen 4 % und bei den Schweinen 5 % und war somit nahezu gleich.

In den Intervallen zwischen je 2 Infusionen stieg das Plasmacholesterin, ebenso wie auch die anderen Meßwerte, bei allen Versuchstieren an. Der mittlere Anstieg des Cholesterins in den Intervallen nach Rheomacrodex-Infusion betrug 31 % bei K2, 23 % bei K3, 36 % bei S2, 42 % bei S3 und 45 % bei S4.

In den Intervallen nach vorangehender 0,9 % NaCl-Infusion stieg das Cholesterin um durchschnittlich 7 % bei K2, 24 % bei K3, 11 % bei S3 und 7 % bei S4.

(Tab 14)

Sowohl bei Kaninchen als auch bei Schweinen findet sich eine vergleichbare Zunahme des Plasmacholesterins in den Intervallen. Außerdem korreliert die durchschnittliche relative Zunahme der Cholesterinkonzentration im Intervall mit der vorausgehenden relativen Abnahme unmittelbar während der Infusion.

Diese Ergebnisse sprechen dafür, daß Rheomacrodex bei Kaninchen und Schweinen in gleicher Weise die Plasmacholesterinkonzentration vermindert.

Die Wirkung auf das Hämoglobin und den Hämatokrit beruht auf einer Haemodilution.

IV. Diskussion

Nach allen durchgeführten Infusionen kam es zu einer Abnahme des Plasmacholesterins, des Gesamteiweiß, des Hämoglobin und des Hämatokrit. Dabei war regelmäßig die Abnahme durch eine Infusion mit Rheomacrodex deutlich größer als durch Kochsalz, obwohl identische Mengen beider Infusionslösungen gegeben worden waren. Dies beruht auf dem kolloidosmotischen Druck der infundierten Dextranlösung. Die kolloidosmotische Konzentration beträgt für Dextrane 4 - 5 %, das heißt 4 - 5 g Dextran retinieren 100 g Wasser. Bei Infusion von Dextranlösungen mit höherer kolloidosmotischer Konzentration als Plasma, wird Wasser aus dem Gewebe in die Kapillaren transportiert, bis das Wasserbindungsvermögen des Dextrans abgesättigt ist. Hieraus resultiert die im Vergleich zur Kochsalzinfusion stärkere Senkung der Kontrollparameter durch die Rheomacrodexinfusion. Der größte Effekt der Dextraninfusion war auf das Plasmacholesterin festzustellen, etwas geringer war die Wirkung des Gesamteiweiß, während der Hämatokrit und das Hämoglobin deutlich weniger beeinflusst wurden. Der Effekt auf das Hämoglobin und den Hämatokrit ist durch die Hämodilution zu erklären, wie Untersuchungen von Bramanka et al. (8) an Kaninchen gezeigt haben.

Die stärkere Wirkung des Dextrans auf das Plasmaeiweiß ist wahrscheinlich auf eine weitere Wirkung höhermolekularer Dextrane zurückzuführen. Aufbauend auf die Arbeiten von Laurent et al. (40, 41) fanden Iverius et al. (31, 32), daß die Proteinlöslichkeit mit steigender Dextrankonzentration sinkt. Dies ist durch eine "sterische Exclusion" von Proteinmolekülen durch Dextranketten zu erklären. In Gegenwart von Polysacchariden und anderen Polymeren wird die Beweglichkeit weiterer gelöster Teile durch die Einschränkung des zur Verfügung stehenden Raumes in einer Lösung vermindert. Diese Verkleinerung des Lösungsraumes steigert den

osmotischen Druck und fördert die Exclusion des gelösten Stoffes. Beim Überschreiten der Löslichkeitsgrenzen kommt es zur Präzipitation. Hiervon sind Plasmalipoproteine makromolekularer Struktur (Fibrinogen, IgM, alpha 2- und Beta-lipoproteine, alpha 2- Makroglobuline, IgG, IgA) betroffen. Da Betalipoproteine das Hauptvehikel des Cholesterintransportes darstellen, ist bei steigender Dextrankonzentration im Plasma eine verstärkte Präzipitation der Betalipoproteine zu erwarten. Die für eine Präzipitation notwendige Konzentration des Dextrans wird in vivo nicht erreicht. Allerdings nimmt bereits bei einer Dextrankonzentration von 1 %, welche auch in vivo unter Infusionsbedingungen erreichbar ist, die Aktivität der Betalipoproteine um etwa 50 % zu. Somit ist unter klinischen Bedingungen zwar keine Ausfällung, jedoch eine Umverteilung des Cholesterins in andere Körperkompartements zu erwarten.

Bereits 1957 konnte Wallenius (68) eine Verminderung der Lipidkonzentration im Plasma nach Dextraninfusionen beobachten. Seine Ergebnisse wurden durch andere Untersuchungen bestätigt (50, 51, 54). Die meisten Untersucher fanden die maximale Wirkung der Dextraninfusionen nach 3 bis 4 Tagen und berichteten über einen 4 - 5 Wochen anhaltenden Effekt (19, 20, 21). Dabei kam es bei den Versuchen von Flotte und Buxton zu einer anhaltenden Reduktion des Serumcholesterins und auch der Betalipoproteine und der Gesamtlipide (19). Zu ähnlichen Ergebnissen führten auch die klinischen Versuche von Lusztig (41, 46, 47) und von Pataky et al. (51/52), Jozsa et al. (35), Lusztig et al. (47) sowie Sajtos et al. (60) zeigten, daß Dextranpolymere die Ansammlung von Cholesterin in Organen vermindern, jedoch den bestehenden Cholesteringehalt nicht senken. Weitere Untersuchungen ergaben Hinweise darauf, daß der lipidsenkende Effekt auf der Freisetzung von endogenen Heparin nach Dextran beruhen könnte (36, 37, 38, 46, 48). Heparin ist ein Stimulator der Lipoproteinlipase

und könnte damit, aber auch in seiner Eigenschaft als Komplexbildner, verantwortlich für die Reduktion der Plasmalipide sein.

Lee et al. (42) beobachtete eine über drei Wochen anhaltende Verminderung des Serumcholesterins um im Mittel 41 %, wobei der Ausgangswert innerhalb des Beobachtungszeitraumes nicht wieder erreicht wurde. Die gleichzeitig im Stuhl ausgeschiedene Menge der neutralen Steroide und der Gallensäuren zeigte vor und nach Dextrangabe keinen Unterschied. Damit konnte eine vermehrte Cholesterinausscheidung durch die Gallensäuren ausgeschlossen werden. Lee diskutiert in seiner Arbeit eine Verlagerung des Cholesterins aus dem Plasma in das Gewebe. Da der Gewebepol den des Plasmas bei weitem übersteigt, entspricht eine Senkung des Plasmacholesterins um 30 % nur einer 3-%igen Steigerung der Gewebekonzentration. Die plasmalipidsenkende Wirkung von Polysacchariden wurde nicht von allen Autoren bestätigt. Lösel und Appel (44) haben in ihren Untersuchungen an Ratten und Patienten keine signifikanten Veränderungen des Gesamtcholesterins feststellen können. Housset et al. (28) fanden in ihren Versuchen an 42 Patienten eine deutliche Abnahme des Plasmacholesterins sowohl nach Dextran 40 als auch nach Dextran 70 Infusionen. Dykes (16) stellte nach 4-tägiger Infusion niedermolekularer Dextrane eine Cholesterinabnahme von maximal 50 % fest, welche über 18 Tage nachweisbar blieb. Dagegen nahmen bei seinen Versuchen Hämatokrit und das Plasmaprotein nur um maximal 15 % ab. Der gleichzeitig gemessene Fettgehalt der Erythrocyten blieb unverändert.

Untersuchungen mit radioaktiv markierter LDL zeigten, daß bei fallender Plasmaradioaktivität unter Dextraninfusionen die Gesamtkörperradioaktivität und die Urinradioaktivität unverändert blieben (69). Hieraus wurde auf eine durch Dextran bedingte Umverteilung der LDL aus dem Plasma in das Gewebe geschlossen. Ähnliche Untersuchungen an Kaninchen zeigten den

höchsten J 131-LDL-Anteil in der Milz und in der Leber. Dies deutete auf eine Aufnahme der LDL in diese Organe unter Rheomacrodexinfusionen hin. Die Aorta zeigte unter diesen Versuchsbedingungen keine vermehrte Speicherung.

Neuere Untersuchungen von Adam et al. (1) zeigten eine Verminderung des LDL-Cholesterins unter Rheomacrodexinfusionen. Diese Abnahme des LDL-Cholesterins war bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie größer als bei Gesunden. Weitere Untersuchungen ergaben, daß Rheomacrodex die Internalisation von radioaktiv markierter LDL steigert (1). Dieser Befund war bei Inkubationsversuchen mit LDL-Partikeln von homozygot erkrankten Patienten deutlich ausgeprägter. Hierdurch ist eine Zunahme des Lebercholesterins, welche in früheren Versuchen beschrieben wurde, erklärbar.

Der Cholesteringehalt der Leber scheint für die Regulation der Cholesterinaufnahme maßgebend. Untersuchungen von Dietschy (13) haben gezeigt, daß bei steigendem Cholesteringehalt der Leber die Resorption von Nahrungscholesterin vermindert wird. Dieser Regulationsmechanismus verhindert bei omnivoren Tieren, welche also Cholesterin in ihrer Nahrung zu sich nehmen, eine Überflutung des Körpers mit Nahrungscholesterin. Herbivore Tiere, deren Nahrung für gewöhnlich kein Cholesterin enthält, verfügen über keinen derartigen Schutzmechanismus. Deshalb gelingt es bei Kaninchen durch Cholesteringabe sehr leicht, eine Arteriosklerose auszulösen (35). Durch unsere Untersuchungen sollte festgestellt werden, ob durch Rheomacrodexinfusionen die Cholesterinresorption aus dem Darm beeinflusst werden kann. Obwohl die Verminderung des Plasmacholesterins während der Rheomacrodexinfusionen und auch der Anstieg des Plasmacholesterins im Intervall zwischen den Infusionen bei Kaninchen und Schweinen vergleichbar war, fand sich ein Unterschied im Anstieg des Plasmacholesterins unter Ernährung mit cholesterinreicher Kost. Bei Kaninchen stieg das Plasmacho-

lesterin während der Infusion mit Rheomacrodex deutlich stärker an als bei Schweinen. Dieser Befund deutet darauf hin, daß die Cholesterinresorption bei omnivoren Tieren durch Rheomacrodex vermindert werden kann.

V. Zusammenfassung

Kaninchen (n = 3) und Schweine (n = 4) wurden entsprechend ihrem Körpergewicht mit gleichen Mengen Rheomacrodex und Kochsalz infundiert und die Wirkungen der Infusion auf das Plasmacholesterin und die Kontrollparameter Hämoglobin, Hämatokrit und Gesamteiweiß gemessen. Beide Tierspezies (n = 2) erhielten 2 Monate vor Versuchsbeginn eine Cholesterinzulage von etwa 0,1 g/kg KG. Im Vorversuch (Versuch K 1) wurde durch die Infusion von Rheomacrodex eine Abnahme des Plasmacholesterins um 21 % gefunden, welche in dem auch an Menschen beobachteten Bereich lag. Dieser Effekt konnte bei allen durchgeführten Infusionen mit Rheomacrodex bei beiden Tierspezies reproduziert werden und war deutlich größer als die Wirkung von Kochsalzinfusionen oder der Effekt auf die Kontrollparameter. Die Verminderung des Plasmacholesterins während der Rheomacrodexinfusionen und der Anstieg des Plasmacholesterins im Intervall zwischen den Rheomacrodexinfusionen waren bei Kaninchen und Schweinen vergleichbar. Dagegen stieg unter cholesterinreicher Nahrung das Plasmacholesterin bei Kaninchen deutlich stärker (ca. + 3000 %) als bei Schweinen (ca. + 100 %) während der Rheomacrodexinfusionen. Dies deutet darauf hin, daß die Cholesterinresorption bei omnivoren Tieren durch Rheomacrodex vermindert wird.

Tab. 1

Durch infundierte Dextranlösungen bedingte Effekte:

1. - Erhöhung des kolloidosmotischen Druckes
2. - Erniedrigung der Plasmaviskosität
3. - Absorption an Blutzellen und Gefäßoberflächen (Hüll-
effekt)
4. - Einfluß auf die elektrische Ladung von Blutzellen und
Gefäßoberflächen
5. - Aggregatbildung und Auflösung von Blutzellaggregaten
6. - Wechselwirkung mit Plasmaproteinen
7. - Wechselwirkung mit Kolloidreaktionen
8. - Wechselwirkung mit Plasmalipiden

Kaninchen:	Beginn der Cholesterinfütterung (Tage vor 1. Infusion)	Menge des zugeführten Cholesterins (pro Tag in g)	Gewicht des Versuchstieres in kg **
Nr. 1	- 0		5
Nr. 2	- 54	0,5	7
Nr. 3	- 55	0,5	6
=====			

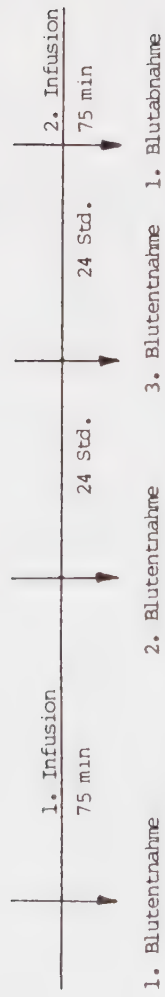
Schweine:

Nr. A	24	2	60
Nr. B	13	2	80
Nr. C	50	2	35
Nr. D	64	2 *	40

* 11 Tage vor Beginn der Rheomacrodex^R-Infusionen wurde die Cholesterinzufuhr auf 4 g/Tag erhöht.

** am Tag der 1. Infusion

Tab. 2: Daten der Versuchstiere sowie Cholesterinzufuhr vor und während des Versuches



Tab. 3: Zeitlicher Ablauf der Untersuchungen an Kaninchen

		Anzahl der Infusionen							
		1	2	3	4	5	6	7	8
Schwein A	Rheomacrodex	→							
	300 ml								
	90 min								
Schwein B	Rheomacrodex	→	→	→	→				
	500 ml								
	100 min								
Schwein C	Rheomacrodex	→	→	→	→				
	250 ml								
	75 min								
Schwein D	Rheomacrodex	→	→	→	→				
	250 ml								
	75 min								

Tab. 4: Versuchsablauf der Untersuchungen an Schweinen

Tag	Hb	HKT	Prot.	Chol.
1 a	13,6 (100)	38 (100)	5,1 (100)	49 (100)
1 p	10,0 (74)	30 (79)	3,9 (76)	34 (69)
2 pp	12,0 (88)	46 (121)	5,0 (98)	52 (106)

Tab. 5: Versuch K 1

Hämoglobin (Hb), Hämatokrit (HKT), Gesamteiweiß (Prot) und Plasmacholesterin (Chol) eines Kaninchens. dem 15 ml Rheomacrodex^R infundiert wurden. Angegeben ist der Ausgangswert (1 a), der Wert nach der Infusion (1 p) und der Wert 24 Stunden post infusionem (2 pp). Die in Klammern angegebenen Zahlen geben die prozentuale Änderung zum Ausgangswert an.

Tag	Hb	HKT	Prot.	Chol.
1 a	13,4 (100)	35 (100)	6,1 (100)	775 (100)
1 p	11,4 (85)	32 (91)	4,7 (77)	610 (79)
2 pp	12,2 (91)	35 (100)	4,9 (80)	763 (98)
3 a	12,5 (93)	36 (102)	6,6 (108)	876 (113)
3 p	10,9 (81)	34 (97)	4,9 (81)	791 (90)
4 pp	12,7 (95)	35 (100)	6,4 (104)	833 (107)
5 a	12,5 (93)	35 (100)	5,4 (89)	944 (122)
5 p	11,6 (87)	30 (85)	4,8 (79)	790 (102)
6 pp	12,9 (96)	36 (102)	6,0 (98)	986 (127)
7 a	12,4 (93)	30 (86)	5,9 (96)	945 (122)
7 p	11,2 (83)	28 (80)	5,1 (83)	870 (112)
8 pp	12,5 (93)	33 (94)	5,8 (95)	956 (123)
9 a	12,7 (95)	36 (102)	6,1 (100)	1067 (138)
9 p	12,6 (94)	36 (102)	6,1 (100)	1093 (141)
10 pp	11,6 (87)	36 (102)	6,3 (103)	1121 (145)
11 a	11,3 (84)	34 (97)	6,3 (103)	1130 (146)
11 p	10,6 (79)	31 (88)	5,7 (93)	1081 (139)
12 pp	11,6 (87)	34 (97)	6,2 (102)	1169 (151)
13 a	11,7 (87)	35 (100)	6,3 (103)	1180 (152)
13 p	10,8 (81)	33 (94)	5,7 (93)	1122 (144)
14 pp	12,4 (93)	32 (91)	5,2 (85)	1184 (153)
15 a	11,0 (82)	33 (94)	6,1 (100)	1219 (157)
15 p	10,7 (80)	33 (94)	6,2 (102)	1210 (156)
16 pp	11,8 (88)	33 (94)	6,2 (102)	1234 (159)

Tab. 6: Versuch K2

Hämoglobin (Hb), Hämatokrit (HKT), Gesamteiweiß (Prot) und Cholesterin (Chol) eines Kaninchens, dem 4 x 15 ml Rheomacrodex^R und 4 x 15 ml 0,9 %ige NaCl-Lösung infundiert wurde.

Angegeben ist der Ausgangswert zu Beginn der Versuchsreihe (1 a), bestehend aus dem 1. Versuchsabschnitt (Tag 1-8) mit Rheomacrodex-Infusionen sowie dem 2. Versuchsabschnitt (Tag 9-16) mit 0,9 %igen NaCl-Infusionen. Die in Klammern angegebenen Zahlen geben die prozentuale Änderung zum Ausgangswert an. Es bedeuten: a = ante infusionem, p = post infusionem, pp = 24 h post infusionem

Tag	Hb	HKT	Prot.	Chol.
1 a	11,6 (100)	36 (100)	5,4 (100)	396 (100)
1 p	11,0 (95)	34 (94)	5,6 (104)	409 (103)
2 pp	10,4 (90)	36 (100)	5,0 (93)	452 (114)
3 a	12,0 (103)	35 (97)	6,2 (115)	469 (118)
3 p	9,4 (81)	33 (92)	4,8 (89)	408 (103)
4 pp	10,8 (93)	35 (97)	5,3 (98)	443 (112)
5 a	11,8 (102)	36 (100)	5,4 (100)	627 (158)
5 p	10,5 (91)	33 (92)	4,9 (91)	597 (151)
6 pp	11,8 (102)	34 (94)	5,9 (109)	643 (162)
7 a	11,0 (95)	33 (92)	5,9 (109)	728 (184)
7 p	9,8 (85)	30 (83)	5,1 (94)	682 (172)
8 pp	11,5 (99)	34 (94)	6,1 (113)	742 (187)
9 a	12,5 (108)	35 (97)	6,3 (117)	757 (191)
9 p	10,1 (87)	33 (92)	5,7 (106)	634 (160)
10 pp	10,8 (93)	35 (97)	6,3 (117)	729 (184)
11 a	10,8 (93)	35 (97)	6,4 (119)	742 (187)
11 p	8,4 (72)	33 (92)	5,0 (93)	560 (141)
12 pp	11,0 (95)	33 (92)	6,4 (119)	732 (185)
13 a	12,3 (106)	33 (92)	5,7 (106)	735 (186)
13 p	11,3 (97)	30 (83)	4,8 (89)	635 (160)
14 pp	12,3 (106)	33 (92)	5,5 (102)	658 (166)
15 a	10,8 (93)	32 (89)	5,5 (102)	775 (196)
15 p	9,3 (80)	29 (81)	4,6 (85)	636 (161)
16 pp	11,8 (102)	32 (89)	5,4 (100)	665 (168)

Tab. 7: Versuch K3

Hämoglobin (Hb), Hämatokrit (HKT), Gesamteiweiß (Prot) und Cholesterin (Chol) eines Kaninchens, dem 4 x 15 ml 0,9 % Kochsalzlösung und 4 x 15 ml Rheomacrodex^R infundiert wurde.

Angegeben ist der Ausgangswert (1 a) zu Beginn der Versuchsreihe bestehend aus dem 1. Versuchsabschnitt (Tag 1-8) mit 0,9 %igen NaCl-Infusionen und dem 2. Versuchsabschnitt (Tag 9-16) mit Rheomacrodex^R-Infusionen. Die in Klammern angegebenen Zahlen geben die prozentuale Änderung zum Ausgangswert an.

a = ante infusionem, p = post infusionem, pp = 24 h post infusionem

Tag	Hb	HKT	Prot.	Chol.
1	10,9 (100)	30,9 (100)	5,9 (100)	87 (100)
2 a	10,8 (99)	30,5 (99)	5,8 (98)	71 (82)
2 p	10,4 (95)	29,4 (95)	4,9 (83)	55 (63)

Tab. 8: Versuch S1

Hämoglobin (Hb), Hämatokrit (HKT), Gesamteiweiß (Prot) und Cholesterin (Chol) eines Schweines, dem 300 ml Rheomacrodex^R infundiert wurde.

Angegeben ist der Ausgangswert (1) zu Beginn der Versuches.

Die in Klammern angegebenen Zahlen geben die prozentuale Änderung zum Ausgangswert an.

a = ante infusionem, p = post infusionem

Rheomacrodex-Infusionen	Tag	Hb	HKT	Prot.	Chol.
	1	14,7 (100)	42,9 (100)	6,8 (100)	85 (100)
	2 a	15,0 (102)	39,3 (92)	6,4 (94)	74 (87)
	2 p	10,3 (70)	28,2 (66)	4,8 (71)	49 (58)
	3 pp	11,0 (75)	32,5 (76)	5,4 (79)	53 (62)
	4 a	11,4 (78)	35,6 (83)	5,6 (82)	55 (65)
	4 p	8,9 (61)	25,1 (59)	4,4 (65)	47 (55)
	5 pp	12,1 (82)	33,9 (79)	6,0 (88)	77 (91)
	6 a	11,7 (80)	32,2 (75)	6,2 (91)	85 (100)
	6 p	10,6 (72)	31,3 (73)	5,0 (74)	72 (84)
	7 pp	12,4 (84)	33,5 (78)	6,3 (93)	80 (94)
	8 a	12,8 (87)	33,8 (79)	6,4 (94)	84 (99)
	8 p	9,4 (64)	26,1 (61)	5,0 (74)	56 (66)

Tab. 9: Versuch S2

Hämoglobin (Hb), Hämatokrit (HKT), Gesamteiweiß (Prot) und Cholesterin (Chol) eines Schweines, dem 4 x 500 ml Rheomacrodex^R infundiert wurden.

Angegeben ist der Ausgangswert (1) zu Beginn des Versuches.

Die in Klammern angegebenen Zahlen geben die prozentuale Änderung zum Ausgangswert an.

a = ante infusionem, p = post infusionem, pp = 24 Std. post infusionem

Tag	Hb	HKT	Prot.	Chol.
1	11,3 (100)	33,3 (100)	5,7 (100)	77 (100)
2 a	12,9 (114)	35,2 (106)	6,1 (107)	80 (104)
2 p	10,8 (96)	29,4 (88)	4,8 (84)	59 (77)
3 pp	11,8 (104)	30,9 (93)	5,7 (100)	68 (88)
4 a	11,8 (104)	31,3 (94)	5,6 (98)	96 (124)
4 p	9,6 (85)	26,3 (79)	4,4 (77)	72 (94)
5 pp	12,2 (108)	29,3 (88)	5,9 (104)	95 (123)
6 a	11,7 (104)	29,9 (90)	5,8 (102)	97 (126)
6 p	10,4 (92)	27,2 (82)	4,8 (84)	76 (99)
7 pp	11,9 (105)	32,6 (98)	5,9 (104)	81 (105)
8 a	11,8 (104)	35,7 (107)	6,1 (107)	106 (138)
8 p	10,0 (88)	29,2 (88)	4,8 (84)	79 (103)
9 pp	11,8 (104)	31,3 (94)	5,9 (104)	85 (110)
10 a	11,9 (105)	31,7 (95)	6,1 (107)	104 (135)
10 p	11,7 (104)	31,5 (95)	5,9 (104)	100 (130)
11 pp	12,1 (107)	32,7 (98)	6,3 (111)	115 (149)
12 a	11,7 (104)	35,0 (105)	6,4 (112)	115 (149)
12 p	11,7 (104)	36,3 (109)	6,2 (109)	112 (145)
13 pp	12,2 (108)	36,0 (108)	6,4 (112)	118 (153)
14 a	11,8 (104)	34,8 (105)	6,2 (109)	120 (156)
14 p	11,6 (103)	33,9 (102)	6,1 (107)	118 (153)
15 pp	12,3 (109)	34,2 (103)	6,2 (109)	120 (156)

Tab. 10: Versuch S3

Hämoglobin (Hb), Hämatokrit (HKT), Gesamteiweiß (Prot) und Cholesterin (Chol) eines Schweines, dem 4 x 250 ml Rheomacrodex^R und 3 x 250 ml 0,9 %ige NaCl-Lösung infundiert wurde.

Angegeben ist der Ausgangswert zu Beginn des Versuches.

im 1. Versuchsabschnitt (Tag 2-9) wurden 4 Rheomacrodex-Infusionen durchgeführt.

im 2. Versuchsabschnitt (Tag 10-15) wurden 3 0,9%ige NaCl-Infusionen durchgeführt.

Die in Klammern angegebenen Zahlen geben die prozentuale Änderung zum Ausgangswert an.

a = ante infusionem, p = post infusionem, pp = 24 h post infusionem

Tag	Hb	HKT	Prot.	Chol.
1	11,1 (100)	34,5 (100)	6,3 (100)	89 (100)
2 a	13,3 (120)	35,9 (104)	6,4 (102)	87 (98)
2 p	9,9 (89)	26,6 (77)	4,8 (76)	59 (66)
3 pp	12,1 (109)	33,8 (98)	6,6 (105)	51 (57)
4 a	11,6 (105)	32,2 (93)	6,2 (98)	83 (93)
4 p	9,9 (89)	27,3 (79)	5,0 (79)	64 (72)
5 pp	12,0 (108)	37,1 (108)	6,4 (102)	77 (87)
6 a	12,9 (116)	35,7 (103)	7,1 (113)	116 (130)
6 p	10,0 (90)	27,4 (79)	5,6 (89)	80 (90)
7 pp	12,1 (109)	33,2 (96)	6,8 (108)	98 (110)
8 a	12,1 (109)	33,3 (97)	6,7 (106)	105 (118)
8 p	10,4 (94)	28,8 (83)	5,4 (86)	82 (92)
9 pp	12,3 (111)	33,5 (97)	6,7 (106)	96 (108)
10 a	11,5 (104)	32,3 (94)	6,4 (102)	103 (116)
10 p	10,8 (97)	30,3 (88)	6,2 (98)	88 (99)
11 pp	11,5 (104)	32,2 (93)	6,9 (110)	106 (119)
12 a	11,5 (104)	37,9 (110)	6,7 (106)	120 (135)
12 p	10,7 (96)	34,9 (101)	6,3 (100)	112 (126)
13 pp	11,6 (105)	32,3 (94)	7,5 (119)	118 (133)
14 a	11,5 (104)	31,8 (92)	7,0 (111)	80 (90)
14 p	10,8 (97)	30,4 (88)	6,3 (100)	77 (87)
15 pp	11,2 (101)	31,8 (92)	6,7 (106)	89 (100)
16 a	11,1 (100)	29,7 (86)	6,8 (108)	87 (98)
16 p	10,4 (94)	29,1 (84)	6,3 (100)	87 (98)
17 pp	11,0 (99)	30,0 (87)	6,8 (108)	90 (101)

Tab. 11: Versuch S4

Hämoglobin (Hb), Hämatokrit (HKT), Gesamteiweiß (Prot) und Cholesterin (Chol) eines Schweines, dem 4 x 250 ml Rheomacrodex^R und 4 x 250 ml 0,9 %ige NaCl-Lösung infundiert wurde.

Angegeben ist der Ausgangswert (1) zu Beginn des Versuches.

im 1. Versuchsabschnitt (Tag 2-9) wurden 4 Rheomacrodex-Infusionen durchgeführt.

im 2. Versuchsabschnitt (Tag 10-15) wurden 4 0,9%ige NaCl-Infusionen durchgeführt.

Die in Klammern angegebenen Zahlen geben die prozentuale Änderung zum Ausgangswert an.

a = ante infusionem, p = post infusionem, pp = 24 h post infusionem

	K2	K3	Sl*	S2	S3	S4
Cholesterin	-16 (5,92)	-18 (4,80)	-23	-24 (10,69)	-25 (1,83)	-27 (5,23)
Gesamteiweiß						
Prot.	-18 (7,16)	-16 (4,90)	-16	-20 (5,13)	-20 (2,0)	-21 (2,83)
Hämoglobin						
Hb.	-11 (3,51)	-16 (6,14)	-4	-22 (9,57)	-15 (3,32)	-19 (5,74)
Haematokrit						
HKT	-9 (4,04)	-8 (1,82)	-4	-21 (12,12)	-15 (3,96)	-20 (5,63)

Tab. 12: Mittlere prozentuale Veränderungen von Cholesterin (Chol), Eiweiß (Prot), Hämoglobin (Hb) und Hämatokrit (HKT) während der Rheomacrodex-Infusionen bei den Versuchen K2, K3; S 1, S2, S3, S4.

pro Versuch wurden 4 Infusionen durchgeführt

(Ausnahme: Im Versuch S1 wurde nur 1 Infusion durchgeführt)

In Klammern angegeben ist die Standardabweichung (* entfällt im Versuch S1).

	K2	K3	S3	S4
Chol.	-2 (3,41)	-5 (6,56)	-3 (1,0)	-6 (6,38)
Prot.	-5 (6,43)	-10 (11,28)	-3 (0,71)	-6 (2,94)
Hb	-5 (3,16)	-12 (7,09)	<u>+0</u> (3,46)	-6 (0,58)
HKT	-4 (4,51)	- 7 (1,53)	-1 (2,24)	-5 (2,58)

Tab. 13: Mittlere prozentuale Veränderungen von Cholesterin (Chol), Eiweiß (Prot), Hämoglobin (Hb) und Hämatokrit (HKT) während der Kochsalz-Infusionen bei den Versuchen K2, K3; S3, S4.

Pro Versuch wurden 4 Infusionen durchgeführt
(Ausnahme: Im Versuch S3 wurden nur 3 Infusion gegeben.

In Klammern angegeben ist die Standardabweichung.

	K2			K3*			S2			S3			S4							
	Chol	Prot	Hb	HKT	Chol	Prot	Hb	HKT	Chol	Prot	Hb	HKT	Chol	Prot	Hb	HKT				
1	44	40	9	12	15	10	9	3	12	16	11	26	63	16	9	6	41	29	17	21
2	35	10	15	3	54	12	26	9	81	41	31	28	35	31	22	14	81	42	30	31
3	20	22	7	1	22	20	5	0	16	28	21	8	39	27	13	31	31	20	21	22
4	23	20	14	28	4	24	28	16					32	27	19	9	26	19	11	12
5	3	3	-11	-5	17	12	7	6					15	8	0	11	36	8	6	25
6	9	11	10	14	31	14	46	0					7	0	1	-4	-29	11	7	-9
7	9	8	1	0	22	14	-4	7									13	8	3	-2

Tab. 14: Anstieg von Cholesterin (Chol), Eiweiß (Prot), Hämoglobin (Hb) und Hämatokrit (HKT) im Intervall.

Als Intervall bezeichnet man den Zeitabschnitt zwischen 2 Infusionen.

*Im Versuch K3 wurden zuerst 4 Infusionen mit 0,9 % NaCl durchgeführt, erst im Anschluß daran 4 Rheomacrodex-Infusionen.

LDL: low density lipoproteins =
Lipoproteine niedriger Dichte
(d = 1,008 bis 1,063 g/ml)

VLDL: very low density lipoproteins =
Lipoproteine sehr niedriger Dichte
(d = 0,920 - 1,007 g/ml)

Tab. 15: Verzeichnis der Abkürzungen

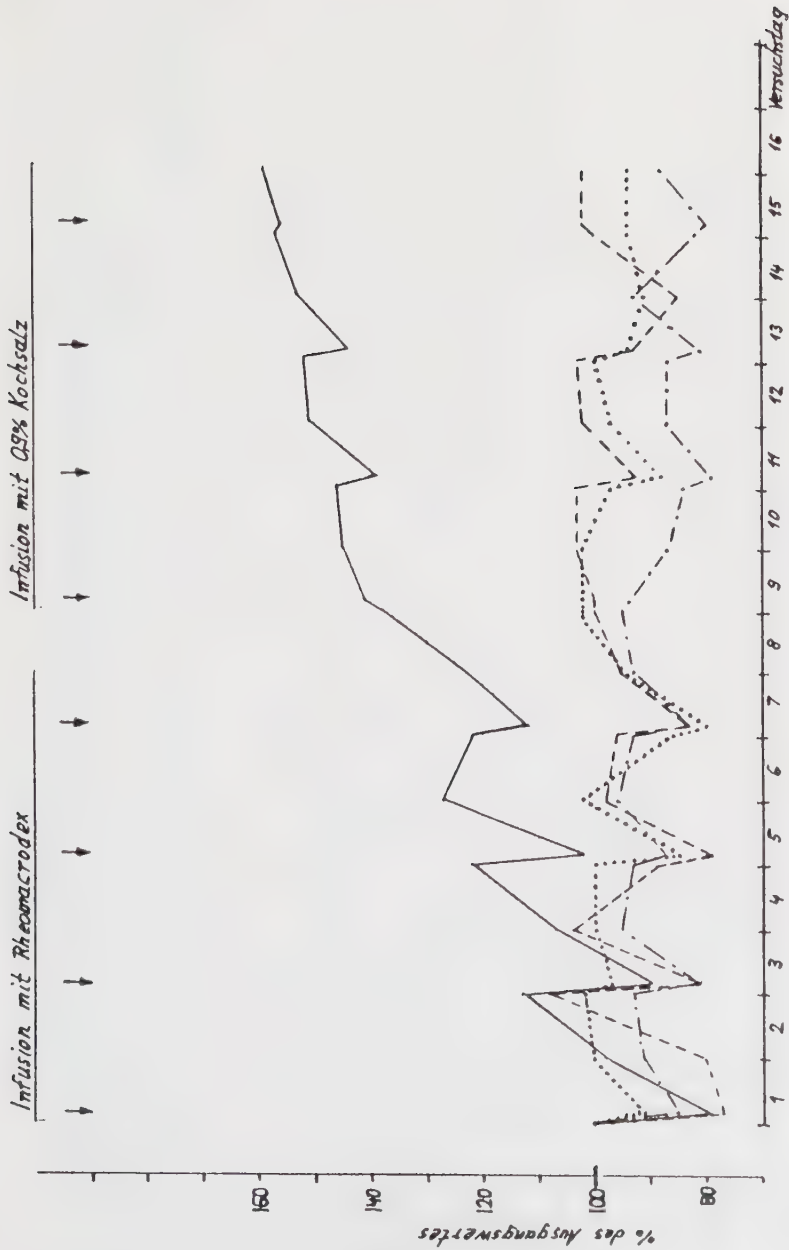


Abb. 1: Cholesterin (—) und Gesamteiweiß (---) im Plasma sowie Hämokrit (...) und Hämoglobin (---) eines Kaninchens (Versuch K2) unter Infusion mit Rheomacrodex und physiologischer Kochsalzlösung. Angegeben sind die Werte vor, unmittelbar nach und 24 Stunden nach Infusion

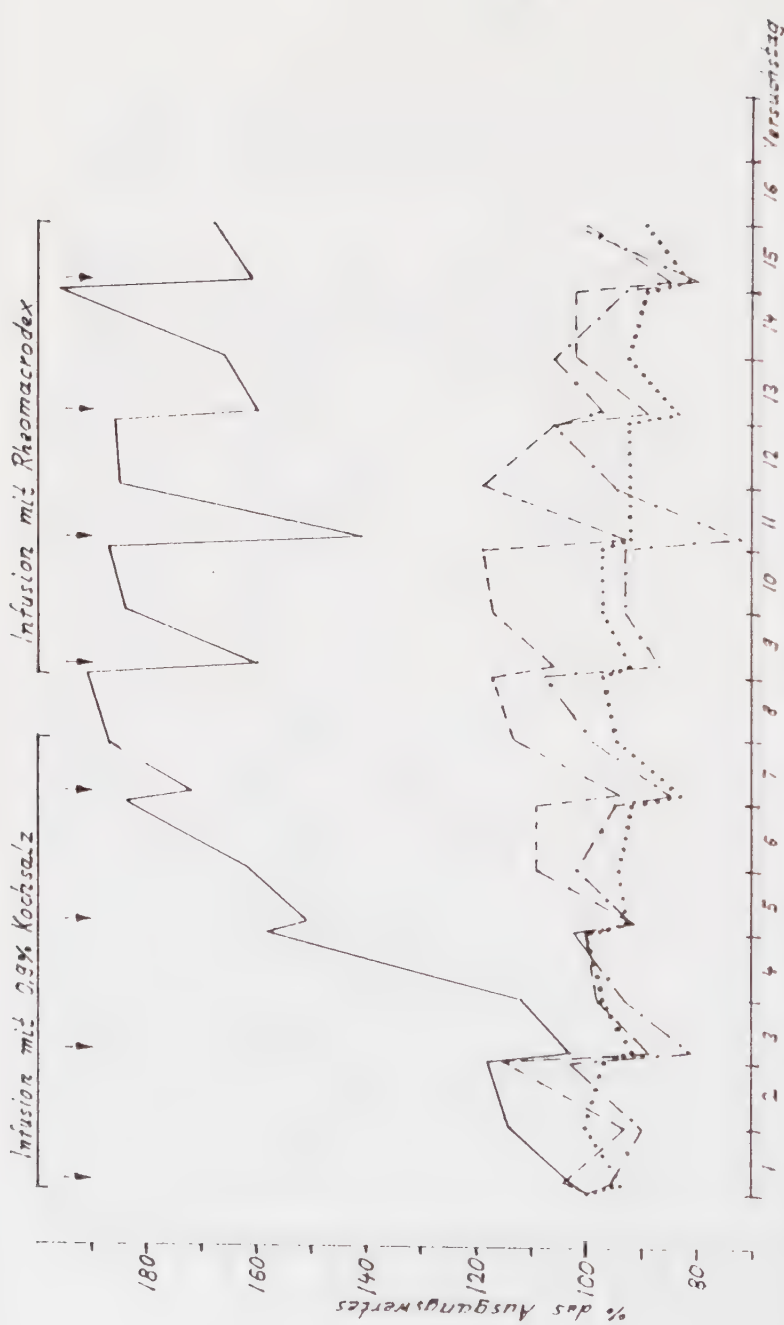


Abb. 2: Cholesterin (—) und Gesamteiweiß (---) im Plasma sowie Hämatokrit (...) und Hämoglobin (---) eines Kaninchens (Versuch K3) unter Infusion mit Rheomacrodex und physiologischer Kochsalzlösung. Angegeben sind die Werte vor, unmittelbar nach und 24 Stunden nach Infusion

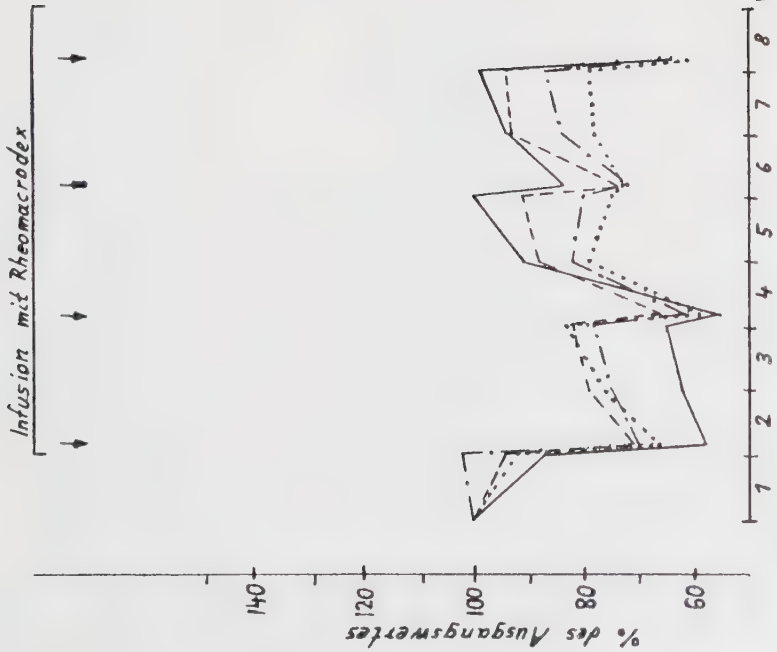


Abb. 3: Cholesterin (—) und Gesamteiweiß (---) im Plasma sowie Hämokrit (···) und Hämoglobin (-.-.) eines Schweines (Versuch S2) unter Infusion mit Rheomacrodex. Angegeben sind die Werte vor, unmittelbar nach und 24 Stunden nach Infusion.

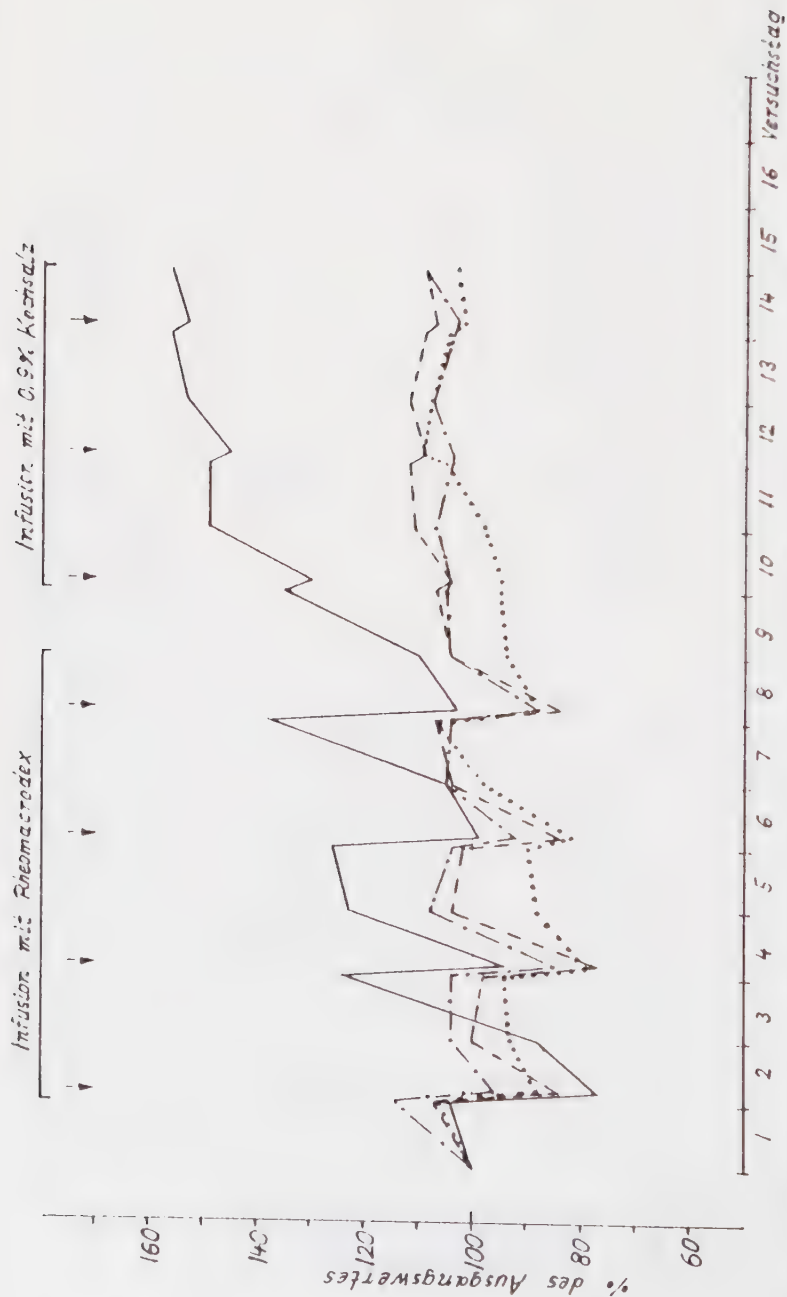


Abb. 4:

Cholesterin (—) und Gesamtweiß (---) im Plasma sowie Hämoglobin (...) und Hämoglobin (---) eines Schweines (Versuch S3) unter Infusion mit Rheumatoxoid und physiologischer Kochsalzlösung. Angegeben sind die Werte vor, unmittelbar nach und 24 Stunden nach Infusion

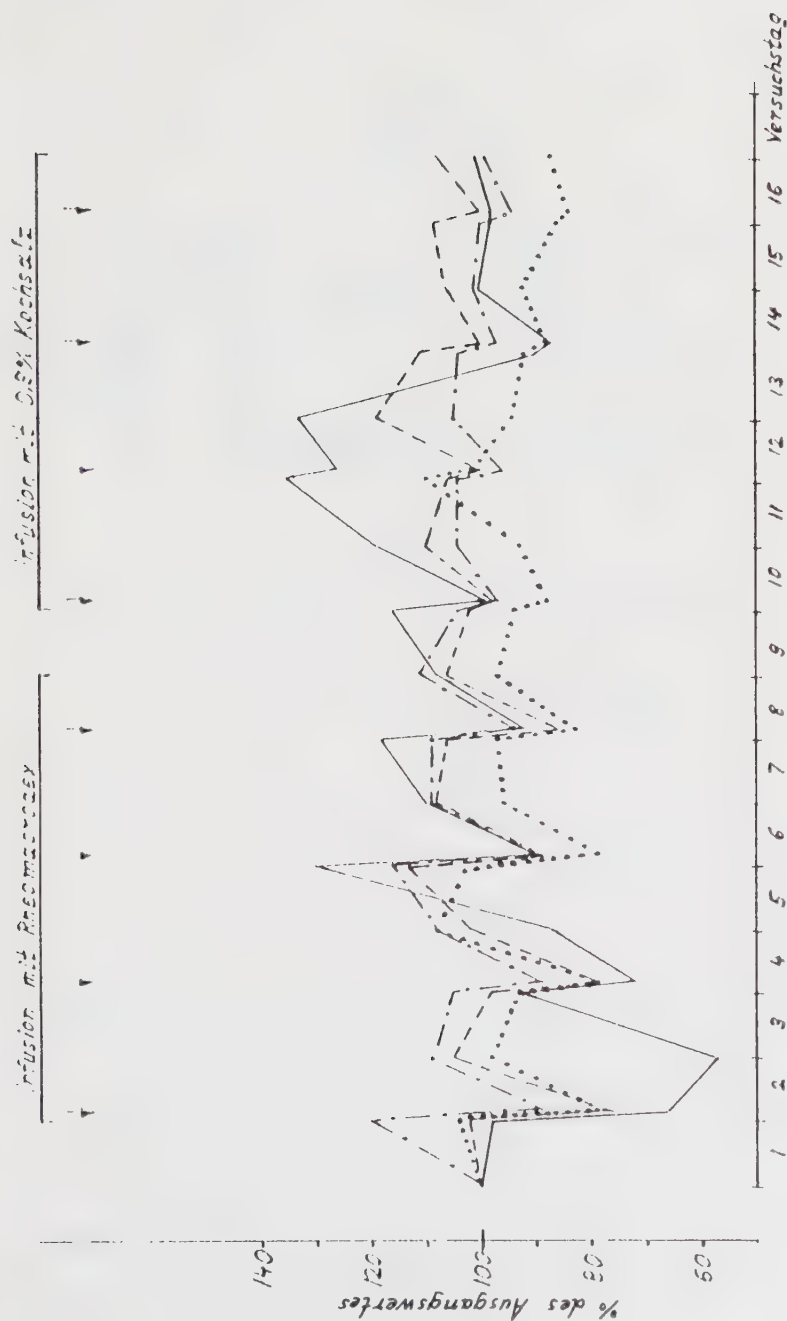


Abb. 5: Cholesterin (—) und Gesamteiweiß (---) im Plasma sowie Hämatokrit (···) und Hämoglobin (— · —) eines Schweines (Versuch S4) unter Infusion mit Rheomacrodex und physiologischer Kochsalzlösung. Angegeben sind die Werte vor, unmittelbar nach und 24 Stunden nach Infusion

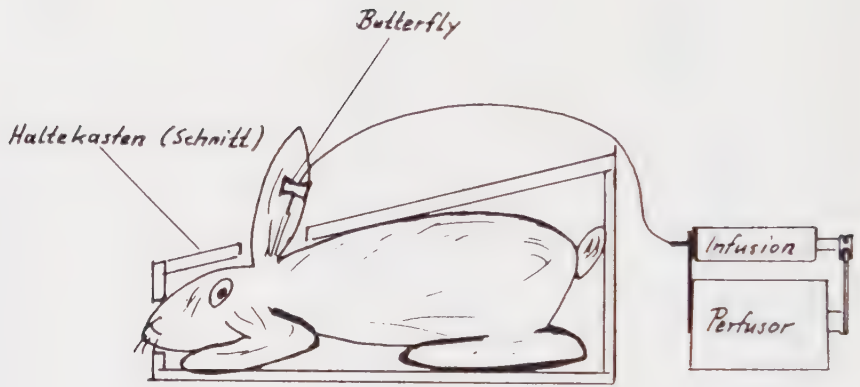


Abb. 6: Versuchsanordnung für die Untersuchungen an Kaninchen

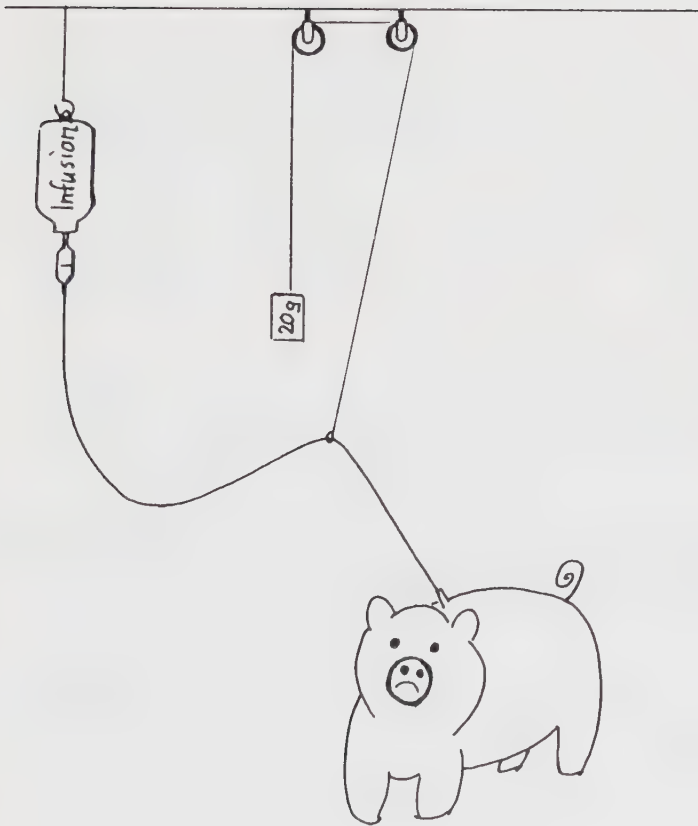


Abb. 7: Versuchsanordnung für die Infusionen am Schwein

VIII. Literaturverzeichnis

1. Adam, O., Wiecezorek, A., Wolfram, G., Zöllner, N.:
Hämodilution und Cholesterinsenkung durch höhermolekulare
Dextrane bei Gesunden und Patienten mit familiärer Hyper-
cholesterinämie.
Verlag dt. Ges. Inn. Med. 90: 1185-1188 (1984)
2. Ammon, R.: Das Vorkommen von Dextranase im menschlichen
Gewebe.
Enzymologia 25:245 (1963)
3. Appel, W.: Chemie und Biochemie klinischer Dextrane.
Dextran Symposion Krems/Österreich (1969)
Hrsg.: Knoll AG., Chem. Fabriken, Ludwigshafen
4. Arturson, G., Wallenius, G.: The renal clearance of dextran
of different molecular sizes in normal humans.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 16:81 (1964)
5. Arturson, G., Wallenius, G.: The intravascular persistence
of dextran of different molecular sizes in normal humans.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 16:76 (1964)
6. Arturson, G., Granath, K., Thoren, L., Wallenius, G.:
The renal excretion of low molecular weight dextran.
Acta chir. scand. 127:543 (1964)
7. Bloom, W.L., Harmer, D.S., Byrant, M.F., Brewer S.S.:
Coating of vascular surfaces and cells. A new concept in
prevention of intravascular thrombosis.
Proc. Soc. exp. Biol. (Ny) 115:384 (1964)

8. Brahmarkar, D.M., Connor, W.E.: Effekt of high molekular weight dextran on experimental hypercholesterolemia. Circulation Res. 21:817 (1967)
9. Brewer, D.B.: Renal clearances of varying molekular weights. Proc. roy. Soc. Med. 44:561 (1951)
10. Brown, M.S., Goldstein, J.L.: Lipoprotein receptors and the genetic control of cholestrol metabolism in cultured human cells. Naturwissenschaften 62: 385-389 (1975)
11. Bygdeman, S., Eliasson, R.: Effekt of dextran in vitro on the adenosine diphosphate induced adhesiveness of human blood platelets. Thromb. Diath. Haemorrh. 15:436 (1966)
12. Bygdeman, S., Eliasson, R., Gullbring, B.: Effekt of dextran infusion on the adenosine diphosphate induced adhesiveness and the spreading capacity of human blood platelets. Thromb. Diath. Haemorrh. 15:451 (1966)
13. Dietschy, J.M.: Regulation of colesterol metabolism in man and other species Klin. Wochenschr. 62: 338-345 (1984)
14. Dietschy, J.M., Turley, S.D., Spady, D.K.: The role of the liver in Lipid and Lipoprotein metabolism. In: Bianchi, L., Gerok, W., Landmann, L., Sichinger, K., Stalder, G.A. (eds): Liver in metabolic diseases. MTP Press, Boston The Hague Dordrecht Lancaster, pp. 25-39 (1983)

15. Dintenfass, L.: Thixotropy of blood and proneness to thrombus formation.
Circulat, Res. 11:233 (1962)
16. Dykes, P.W.: Effekt of low molecular weight dextran infusion on plasma protein distribution and catabolism.
Physiol. Pathophysiol. Plasma Protein Metab. Proc. Int. Symp. 4, 12:239 (1967)
17. Ebert, K.H., Schenk, G., Scholz, R.: Untersuchungen über das Schicksal von Dextran im Organismus von Meer-schweinchen.
Z. klin. Chem. klin. Biochem. 6:435 (1968)
18. Finke, J., Schweichel-Landre, E.: Rheomacrodex bei zere-bralen Durchblutungsstörungen.
Med. Welt 20:208 (1969)
19. Flotte, C.T., Buxton, R.W.: Reduction of serum cholesterol by dextran.
Circulation 28:721 (1963)
20. Flotte, C.T., Buxton, R.W.: Reduction of serum cholesterol and lipids by dextran.
Circulation 32:85 (1965)
21. Flotte, C.T.: Dextran in atherosclerosis.
Circulation 36:11 (1967)
22. Gelin, L.E., Zederfeldt, B.: Low molecular weight dextran-a rheologic agent counteracting capillary stagnation.
Acta chir. scand. 119:168 (1960)
23. Gelin, L.E., Ingelman, B.: Rheomacrodex-a new dextran solution for rheological treatment of impaired capillary flow.
Acta chir. scand. 122:294 (1961)

24. Gelin, L.E., Sölvell, L., Zederfeldt, B.: The plasma volume expanding effect of low viscous dextran and Macrodex
Acta chir. scand. 122:309 (1961)
25. Gottstein, U.: Internistische Therapie der zerebralen Durchblutungsstörungen.
Fortschr. Med. 9:353 (1970)
26. Groth, C.G.: Disturbances in the flow properties of blood.
Diss. Stockholm (1965)
27. Hellem, A.J.: The adhesiveness of human blood platelets in vitro.
Scand. J. Clin. Lab. Inv. 12:51 (1960)
28. Housset, E., Etienne, J.O., Cottet, J.: Sur l'effet hypolipé miant in vivo du dextran.
Ann. Biol. Clin. 24: 971 (1966)
29. Howard, J.M., Teng, C.T., Loeffler, R.K.: Studies of dextran of various molecular sizes.
Ann. Surg. 143:369 (1956)
30. Hucker, G.J., Pederson, C.S.
N.Y. Agr. Exp. Sta.: Techn. Bull. 167:3 (1930)
in: Dextran Symposion Krems/Österreich (1969)
Hrsg.: Knoll AG, chem. Fabriken, Ludwigshafen
31. Iverius, P.H., Laurent, T.C.: Precipitation of some plasma proteins by the addition of dextran or polyethylene glycol.
Biochem. biophys. Acta 133:371 (1967)

32. Iverius, P.H.: Solubility of low density beta-lipoproteins in the presence of dextran.
Clin. chem. Acta 20:261 (1968)
33. Jenkner, F.L.: Orientierende Untersuchungen über die hämodynamischen Verhältnisse an "durchblutungsgestörten" Extremitäten peripher von Gefäßverschlüssen.
Zsch. für Kreislaufforschung 54:300 (1965)
34. Jeske, D.J., Dietschy, J.M.: Regulation of rates of cholesterol synthesis in vivo in the liver and carcass of the rat measured using (H^3) water.
J. Lipid Res. 21: 364-376 (1980)
35. Jozsa, L., Sajtos, L., Perneczky, M., Lusztig, G.:
Chemische Untersuchung der Aortenwand in experimenteller und durch Dextran gehemmter Cholesterinsklerose.
Zschr. ges. inn. Med. 16:935 (1961)
36. Jozsa, L., Sajtos, L., Perneczky, M., Pataki, J., Szikulai, L., Lusztig, G.: Dextran und Histaminwirkung.
Zschr. ges. inn. Med. 17:173 (1962)
37. Jozsa, L., Perneczky, M., Pataki, J., Lusztig, G.:
Untersuchungen der Dextran- und Heparinwirkung am Mesoappendix von Kaninchen.
Zschr. ges. inn. Med. 17:203 (1962)
38. Jozsa, L., Sajtos, L., Perneczky, M., Bakoczay, L., Lusztig, G.: Über die Änderung des Heparin gehaltes des Blutes bei alimentärer Hyperlipidämie.
Zschr. ges. inn. Med. 17:689 (1962)

39. Klütsch, K. von, Heidland, A., Kammerer, H.: Nierenfunktion nach Infusion von niedermolekularem Dextran. Med. Klin. 60:464 (1965)
40. Laurent, T.C.: The interaction between polysaccharides and other macromolecules V. The solubility of proteins in the present of dextran. Biochem. J. 89-253 (1963)
41. Laurent, T.C.: The interaction between polysaccharides and other macromolecules VI. Further studies on the solubility of proteins in dextran solutions: Acta chem. scand. 17:2664 (1963)
42. Lee, Y.C., Layne, E.C.: Effect of dextran on fecal excretion of bile acids neutral steroids. Biochem. Med. 2:102 (1968)
43. Lee, Y.C., Further studies of the effect of dextran on experimental hyperlipemia in rabbits. Current Therapeutic Res. Vol. 12, 4:242 (1970)
44. Lösel, H., Appel, W.: Wirkung von niedermolekularen Dextran (Rheomacrodex) auf den Serumcholesterinspiegel. Fortschr. Med. 12:517 (1967)
45. Lusztig, G., Sajtos, L., Pataky, J., Jozsa, L., Perneczky, M.: Die Wirkung von Dextran im Spiegel der hämochemischen Untersuchungen. Zschr. ges. inn. Med. 16:807 (1961)
46. Lusztig, G., Jozsa, L., Perneczky, M., Sajtos, L., Pataky, L., Szikulai, L.: Die Frage des antiatherogenen Effekts und Wirkungsmechanismus des Dextrans. Zschr. ges. inn. Med. 17:114 (1962)

47. Lusztig, G., Jozsa, L., Perneczky, M., Sajtos, L.:
Hemmung der experimentellen Cholesterinsklerose mit
Dextran.
Zschr. ges. inn. Med. 17:152 (1962)
48. Lusztig, G., Jozsa, L., Perneczky, M., Sajtos, L.,
Szikulai, L., Pataky, J.: Untersuchungen des Zusammen-
hangs zwischen der Schilddrüsenfunktion und der anti-
atherogenen Wirkung des Dextrans.
Zschr. ges. inn. Med. 17:238 (1962)
49. Mahley, R.W., Weisgraber, K.H., Melchior, G.W., Innerarity,
T.L., Holcombe, K.S.: Inhibition of receptor-mediated
clearance of lysine-and arginine-modified Lipoproteins
from the plasma of rats and monkeys.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:225-229 (1980)
50. Morrison, A.B.: The effect of dextran on serum proteins
and serum cholesterol.
Quart. J. Exp. Physiol. 41:51 (1956)
51. Pataky, J., Szikulai, L., Sajtos, L., Jozsa, L., Perneczky,
M., Lusztig, G.: Klinische Beobachtungen bei Atheroskle-
rose im Zusammenhang mit der Verabreichung von Dextran.
Zschr. ges. inn. Med. 16:854 (1961)
52. Pataky, J., Denes, L., Juhasz, G., Lusztig, G.: Über die
Möglichkeiten der Behandlung der senilen Atherosklerose
mit Dextran.
Zschr. ges. inn. Med. 17:973 (1962)
53. Pittmann, R.C., Attie, A.D., Carew, T.E., Steinberg, D.:
Tissue sites of degradation of low density lipoprotein:
Application of a method for determining the fate of
plasma proteins.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 76::5345-5349 (1979)

54. Pucar, Z., Keller-Bacoka, M.: Effect of molecular weights of colloidal dextran on human serum lipids.
Science 134:1369 (1961)
55. Ricketts, C.R., Lorenz, L., Maycock, W.A.: Molecular composition of dextran solution for intravenous use.
Nature 165:770 (1950)
56. Röschlau, P., Bernt, E., Gruber, W.: Enzymatische Bestimmung des Gesamtcholesterins im Serum.
Z. klin. Chem. Klin. Biochem. 12:403 (1974)
57. Rothman, S.E., Adelson, A., Schwebel, A., Langdell, R.D.: Adsorption of carbon-14-dextran to human blood platelets and red blood cells in vitro.
Vox Sang. 2:104 (1957)
58. Rozenfeld, E.L., Lukomskaia, I.S.: Die Spaltung von 1:6-Bindungen des Dextrans durch tierische Gewebe.
Biochimija 21, 3:312 (1956)
59. Rozenfeld, E.L., Lukomskaia, I.S.: Die Spaltung von Dextran und Isomaltose durch tierische Gewebe.
Clin. chim. Acta 2:105 (1957)
60. Sajtos, L., Jozsa, L., Perneczky, M., Lusztig, G.: Chemische Untersuchungen bei der durch Dextran gehemmten Cholesterinsklerose.
Zschr. ges. inn. Med. 17:13 (1962)
61. Spady, D.K., Dietschy, J.M.: Sterol synthesis in vivo in 18 tissues of the squirrel monkey, guinea pig, rabbit, hamster and rat.
J. Lipid Res. 24:303-315 (1983)

62. Spady, D.K., Bilheimer, D.W., Dietschy, J. M.: Rates of receptor-dependent and-independent low density lipoprotein uptake in the hamster.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80: 3499-3503 (1983)
63. Stange, E.F., Dietschy, J.M.: Cholesterol synthesis and low density lipoprotein uptake are regulated independently in rat small intestinal epithelium.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80:5739-5743 (1983)
64. Thorsen, G., Hint, H.C.: Aggregation, sedimentation and intravascular sludging of erythrocytes.
Acta Chir. Scand. Suppl. 154 (1950)
65. Turley, S.D., Andersen, J.M., Dietschy, J.M.: Rates of sterol synthesis and uptake in the major organs of the rat in vivo.
J. Lipid. Res. 22:551-569
66. Thomas, L. (Hrsg.): Labor und Diagnose, 2. Aufl.
Die med. Verlagsgesellschaft (1984)
67. Vinazzer, H.: Die postoperative Thrombosebereitschaft: Entstehungsursachen und prophylaktische Möglichkeiten.
Suppl. XXXIII ad Thromb. diath. haemorrh.
F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York (1969)
68. Wallenius, G.: Renal clearance of dextran as a measure of glomerular permeability.
Acta Soc. Med. upsalien. Suppl. 4 (1954)
69. Whitehead, T.P., Dykes, P.W., Gloster, J., Harris, P.: The effect of low molecular weight dextran infusions on plasma lipids and lipoproteins.
Clin. Science 38:233 (1970)

Lebenslauf

Name	Günther HARTWIG
Geburtstag	12. August 1946
Geburtsort	Lenggries, Kreis Bad-Tölz
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig
Schulausbildung	
1952 - 1960	Volksschule
1960 - 1963	Berufsschule
28.06.1978	Fremdenprüfung Realschulreife in Köln
1978 - 1980	Bundeswehr-Fachschule: Hochschulreifelehrgang mit Abschluß "Allgemeine Hochschulreife".
1980 - 1986	Student der Medizin LMU-München Approbation als Arzt am 13.11.1986
Berufstätigkeit	
1960 - 1963	Lehre als Dreher
1963 - 1966	Tätigkeit als Dreher
1967	Arbeiter bei der Bundesbahn
1968 - 1980	Soldat auf Zeit (Z12) Letzter Dienstgrad: Oberfeldwebel
15.1.87-16.2.87	Gastarzt, Kreiskrankenhaus, 8080 Fürstenfeldbruck
17.2.87-31.5.87	Assistenzarzt, Kreiskrankenhaus, 8080 Fürstenfeldbruck
01.6.87-z. Zt.	Assistenzarzt, Weserlandklinik, 4953 Petershagen

